

Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus

Arbeit unter der Leitung von Dr. Daniel Demuth und Dr. Cedric Müntener

**Amphenicole, Polypeptidantibiotika, Pleuromutiline, Fusidinsäure &
Nitrofurane in der Veterinärmedizin:
Eine klinisch-pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im
Arzneimittelinformationssystem CliniPharm**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
May Müller
Tierärztin
von Roggwil (TG)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. Felix R. Althaus, Referent
Prof. Dr. Max M. Wittenbrink, Korreferent

Zürich 2011

Zentralstelle der Studentenschaft

1	ZUSAMMENFASSUNG	3
2	EINLEITUNG	4
2.1	Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox.....	4
2.1.1	Das Tierarzneimittelkompendium	4
2.1.2	CliniPharm (Wirkstoffdatenbank).....	5
2.1.3	CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)	6
2.1.4	Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes	6
3	ZIELSETZUNG	7
4	MATERIAL.....	8
4.1	Hardware	8
4.2	Software.....	8
4.3	Literaturdatenbanken	8
5	METHODEN DER DATENVERARBEITUNG	10
5.1	Auswahlkriterien der Wirkstoffe.....	10
5.2	Datenerhebung	10
5.3	Extraktion und Evaluation der Daten	11
5.4	Aufbau der Literaturdatenbank	11
5.5	Dateneingabe und Formatierung.....	12
5.6	Eingabe von Dosierungsempfehlungen	17
5.7	Multiparametrische Suchfunktionen	18
6	WIRKSTOFFGRUNDLAGEN	19
6.1	Amphenicole	19
6.1.1	Wirkungsmechanismus	19
6.1.2	Wirkspektrum	20
6.1.3	Resistenzen	20
6.1.4	Pharmakokinetik.....	20
6.1.5	Indikationen	22
6.1.6	Kontraindikationen	22
6.1.7	Unerwünschte Wirkungen	23
6.1.8	Toxizität.....	23
6.1.9	Genotoxizität	24
6.1.10	Interaktionen	24
6.2	Polypeptidantibiotika.....	25
6.2.1	Polymyxine.....	25
6.2.2	Bacitracin	27

6.2.3	Thiostrepton	29
6.2.4	Tyrothricin	30
6.3	Pleuromutiline.....	31
6.3.1	Wirkungsmechanismus	31
6.3.2	Wirkspektrum	31
6.3.3	Resistenzen	32
6.3.4	Pharmakokinetik.....	32
6.3.5	Indikationen.....	32
6.3.6	Kontraindikationen	32
6.4	Fusidinsäure	33
6.5	Nitrofurane	34
6.5.1	Wirkungsmechanismus	34
6.5.2	Wirkspektrum	34
6.5.3	Pharmakokinetik.....	34
6.5.4	Indikationen.....	35
6.5.5	Genotoxizität	35
7	RESULTATE.....	36
7.1	Anwendung der Wirkstoffdatenbank	36
7.1.1	Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens	37
7.1.2	Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste	39
7.1.3	Suche mittels Wirkstoffklasse.....	40
7.1.4	Multiparametrische Suche.....	41
7.2	Anwendungsbeispiele	44
7.2.1	Fall 1	44
7.2.2	Fall 2	48
8	DISKUSSION.....	51
8.1	CliniPharm/CliniTox.....	51
8.2	Zielpublikum.....	51
8.3	Vorteile von CliniPharm/CliniTox	51
8.4	Relevanz von CliniPharm/CliniTox.....	51
GLOSSAR.....		53
9	LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN).....	55
10	DANKESADRESSEN	75

1 Zusammenfassung

Im Jahre 1988 wurde am Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich das Projekt CliniPharm/CliniTox lanciert. Es handelt sich um ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und klinischen Toxikologie in der Veterinärmedizin. Mit dieser vorgelegten Dissertation wurde die Datenbank um die antimikrobiell wirksamen Gruppen Amphenicole, Polypeptidantibiotika, Pleuromutiline, Fusidinsäure & Nitrofurane erweitert. Die Ergebnisse stützen sich auf Daten, die aus Publikationen in pharmakologischen sowie klinischen Fachzeitschriften bezogen wurden.

Diese Dissertation ermöglicht den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten die Daten jederzeit über das Internet unter <http://www.clinipharm.ch> abzurufen und so aktuelle und fundierte Informationen zu den Wirkungsweisen, Dosierungen und Anwendungsmöglichkeiten dieser antimikrobiell wirksamen Substanzen zu erhalten.

Summary

The Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich launched in 1988 the project CliniPharm/CliniTox, a computer based information system for the pharmacotherapy and toxicology in the veterinary practice. With the integration of this thesis the database is extended by the amphenicoles, the polypeptide antibiotics, the pleuromutilines, fusidic acid & the nitrofurans. The results are based on pharmacological and clinical publications.

This database is freely accessible on the internet via <http://www.clinipharm.ch> and enables the veterinarian to retrieve the most updated information about the mode of action, dosages and possible application of these antimicrobial substances.

2 Einleitung

2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

Aufgrund der immer grösser werdenden Daten- und Informationsmenge wird eine umfassende Vermittlung über konventionelle Informationssysteme, wie Publikationen, Fachzeitschriften und Kongresse, immer schwieriger. Dies ist der Grund weshalb im Jahre 1988 am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie unter der Leitung von Prof. Dr. Felix R. Althaus das Projekt CliniPharm lanciert wurde, ein computergestütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie in der Veterinärmedizin. Im Jahr 1997 wurde das bestehende Projekt mit der Toxikologiedatenbank CliniTox ergänzt, womit nun auch Informationen über die Toxikologie unter <http://www.clinitox.ch> zur Verfügung stehen. Ziel des Projektes ist, den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten den Zugang zu aktuellen pharmakologischen und therapeutisch relevanten Daten zu erleichtern und ein Entscheidungshilfesystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie anzubieten. Die Daten werden aus Fachbüchern und Publikationen zusammengetragen und evaluiert, sowie laufend erweitert und aktualisiert. Im Internet sind die Informationen jederzeit unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise unter <http://www.clinipharm.ch> frei zugänglich. Im Jahre 2009 konnten ca. 5 Millionen Seitenaufrufe durch 1,4 Millionen Besucher, welche die Webseite 2,1-mal besuchten, verzeichnet werden (4'500 bis 8'000 Besucher pro Tag).

Zur Zeit umfasst CliniPharm/CliniTox folgende Module:

- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz (inkl. Veterinärprodukte)
- CliniPharm (Wirkstoffdatenbank)
- CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Das Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz enthält die genehmigten Arzneimittelinformationen aller in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimittel und Immunbiologika, sowie Daten über weitere Veterinärprodukte wie Futtermittel, Futterzusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel, Diagnostika und einige Insektizide. Das TAK ist seit 1996 im Internet unter <http://www.tierarzneimittel.ch> zu finden oder in Form eines Buches bei der Gesellschaft Schweizer Tierärzte (GST) erhältlich. Das schnelle und gezielte Auffinden eines Tierarzneimittels im Internet wird über eine multiparametrische Suchfunktion erleichtert. Herausgeber des TAK ist das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit der Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) in Bern und

dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Mittelhäusern. Die Zusammenarbeit dieser drei Institute ermöglicht eine ständige Kontrolle und umfassende Übersicht über die Arzneimittelinformationen.

2.1.2 CliniPharm (Wirkstoffdatenbank)

Die Wirkstoffdatenbank CliniPharm enthält Fachinformationen für therapeutische Substanzen, die in der Veterinärmedizin verwendet werden. Die Daten werden aus Publikationen und Fachbüchern entnommen, evaluiert und in folgende Rubriken unterteilt:

- Chemie
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität
- Interaktionen
- Rückstandsbeurteilung

Der Einsatz von Humanarzneimitteln in der Veterinärmedizin hat seit der Umwidmung von zugelassenen Arzneimitteln in der Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV) vom 18. August 2004 an Bedeutung zugenommen. Dies ist der Grund weshalb die Datenbank Fachinformationen über folgende Wirkstoffe enthält:

- In der Schweiz zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe
- In der Schweiz zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, für welche Dosierungen im veterinärmedizinischen Bereich bekannt sind
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, für welche Dosierungen im veterinärmedizinischen Bereich bekannt sind

Die Datenbank bietet dadurch den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten umfassende Informationen über aktuelle Forschungsergebnisse betreffend der Pharmakotherapie von Kleintieren, Nutztieren, Pferden und Heimtieren. Eine multiparametrische Suchfunktion und verschiedene Links ermöglichen dem Benutzer eine schnelle und gezielte Suche der gewünschten Daten.

2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank)

CliniTox ist ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für das Management von Vergiftungsfällen bei Haus- und Nutztieren. Die Datenbank ist in folgende Bereiche unterteilt:

- Datenbank Giftsubstanzen
- Datenbank Giftpflanzen
- Generelles Management von Vergiftungsfällen

Der Benutzer kann durch die Eingabe von Vergiftungssymptomen, Labor- und Sektionsbefunden die Datenbank auf in Frage kommende Giftsubstanzen und Giftpflanzen durchsuchen. Zudem beinhaltet das System ausführliche Informationen zu diagnostischen und therapeutischen Massnahmen. CliniTox umfasst zur Zeit Daten zu Kleintieren, Wiederkäuern, Schweinen und Pferden.

Die Giftpflanzendatenbank enthält Daten zu über 220 Giftpflanzen und bietet neben veterinärmedizinischen Informationen auch Angaben über die Botanik, sowie Bilder der verschiedenen Pflanzen. Die Pflanzen können sowohl nach botanischen Merkmalen als auch nach wissenschaftlichen Namen sowie den gebräuchlichen deutschen, französischen, italienischen und englischen Namen gesucht werden.

2.1.4 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

Im Jahr 2004 wurde im Rahmen einer Dissertation ein Programm entwickelt, das den Wirkstoffverlauf von verschiedenen Substanzen simuliert. Zur Zeit können die Wirkspiegelverläufe für 6 Wirkstoffe berechnet werden.

3 Zielsetzung

In der vorliegenden Dissertation wird ein Überblick über die antimikrobiell wirksamen Amphenicole, Polypeptidantibiotika, Pleuromutiline, Nitrofurane und die Fusidinsäure gegeben. Das Ziel besteht darin, dem praktizierenden Tierarzt übersichtliche Informationen zur Pharmakokinetik und Pharmakotherapie dieser Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Diese Arbeit umfasst alle heute noch verwendeten Substanzen, aber auch ältere Wirkstoffe, die in keinem in der Schweiz zugelassenen Präparat mehr zu finden sind. Die Daten wurden aus Fachbüchern und Publikationen gesammelt, nach kritischer Beurteilung zusammengefasst und in die verschiedenen Rubriken der Datenbank eingegeben. Die Aussagen sind mit den entsprechenden Literaturreferenzen verknüpft, damit der Benutzer die Angaben jederzeit verifizieren kann. Die Daten sind auf dem Internet unter <http://www.clinipharm.ch> abrufbar.

Folgende Substanzen wurden bearbeitet:

Amphenicole

- **Wirkstoffe, welche als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Chloramphenicol, Florfenicol
- **Wirkstoffe, welche nicht als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Thiamphenicol, Azidamphenicol

Polypeptidantibiotika

- **Wirkstoffe, welche als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Colistin, Polymyxin B, Thiostrepton
- **Wirkstoffe, welche nicht als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Gramicidin D, Gramicidin S, Tyrothricin, Tyrocidin

Pleuromutiline

- **Wirkstoffe, welche als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Tiamulin, Valnemulin

Fusidinsäure

- **Wirkstoff, welcher als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich ist:**
Fusidinsäure

Nitrofurane

- **Wirkstoffe, welche als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Nifurpirinol, Nitrofurazon
- **Wirkstoffe, welche nicht als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Furazolidon, Nifurtinol

4 Material

4.1 Hardware

Workstation

Miditower:	Intel Core 2 Duo 3 GHz, 2 GB RAM, 160 GB HD
Betriebssystem:	Microsoft Windows XP Professional SP3
Netzwerkprotokolle:	TCP/IP

Projektserver CliniPharm

HP ProLiant ML370 G5:	2 Intel Xeon X5450 3 GHz, 12 GB RAM, 700 GB HD
Betriebssystem:	Novell Netware 6.5 SP8 (virtuell auf VMware ESXi 3.5)
Netzwerkprotokolle:	TCP/IP, NFS, AFP

Drucker

Tektronix Phaser 8560
Xerox DocuPrint N2125
Tektronix Phaser 6120

4.2 Software

Microsoft Office 2003 SP3
PARADOX 4.5 für DOS
Firefox 3.7
MS Internet Explorer 8.0

4.3 Literaturdatenbanken

PubMed

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

OVID

OVID Technologies, Inc. New York

Internetadresse: <http://www.hbi.unizh.ch/ovidlogin.html>

5 Methoden der Datenverarbeitung

Die Datenerhebung und –verarbeitung erfolgte gemäss den Vorgaben des Projekts CliniPharm (Aerne 2006, Jud 2005, Kündig 2006 und Büchel 2004).

5.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe

Viele Antibiotikagruppen wurden bereits in früheren Dissertationen abgehandelt. Diese Dissertation befasst sich mit den Amphenicolen, Polypeptidantibiotika, Pleuromutilinen, der Fusidinsäure und den Nitrofuranderivaten. Die Liste der veterinärmedizinisch relevanten zu bearbeitenden Wirkstoffe wurde anhand von Fachbüchern sowie Publikationen erstellt. Der Schwerpunkt wurde auf diejenigen Substanzen gelegt, die häufig in der tierärztlichen Praxis verwendet werden, d.h. für welche Dosierungen existieren. Berücksichtigt wurden zusätzlich Wirkstoffe, welche früher in Tierarzneimitteln der Schweiz erhältlich waren oder heute erhältlich sind. Einige der bearbeiteten Wirkstoffe sind in der Schweiz als Tierarzneimittel nicht zugelassen, können aber im Ausland bezogen werden oder sind als Humanarzneimittel im Handel.

5.2 Datenerhebung

In einem ersten Schritt wurde für jeden Wirkstoff nach geeigneter Literatur gesucht. Die Daten wurden aus relevanten pharmakologischen und klinischen Fachbüchern und aus Publikationen entnommen. Die Suche nach Publikationen erfolgte mittels Literaturdatenbanken im Internet (PubMed-Datenbank, OVID-Literaturdatenbank), wobei vor allem Daten für Hund, Katze, Pferd, Rind, Schaf, Ziege und Schwein berücksichtigt wurden. Es wurden hauptsächlich englische Literaturquellen sowie zum Teil auch deutsch- und französischsprachige Publikationen verwendet. Die Angaben zu den chemischen Eigenschaften eines Wirkstoffes stammen hauptsächlich aus dem Merck Index und der Internetdatenbank Chemfinder (<http://www.chemfinder.com>).

5.3 Extraktion und Evaluation der Daten

Im nächsten Schritt wurden die veterinärmedizinisch relevanten Informationen aus der gesammelten Literatur entnommen und kritisch bewertet. Die Daten betreffend den einzelnen Wirkstoffen wurden folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemie
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität
- Interaktionen

Wiederholt vorkommende Aussagen und Resultate, welche somit eindeutige Schlussfolgerungen zuließen, wurden stärker gewichtet als Einzelarbeiten. Generelle Informationen oder Aussagen, die nur eine bestimmte Spezies betrafen, wurden entsprechend vermerkt. Falls in der Veterinärmedizin keine Daten über einen Wirkstoff vorhanden waren, so wurden auch Publikationen aus der Humanmedizin verwendet und dies entsprechend in der Datenbank vermerkt.

5.4 Aufbau der Literaturdatenbank

Jede verwendete Publikation sowie jedes Kapitel aus einem Fachbuch wurde in der Literaturdatenbank eingegeben und einer Referenznummer zugeordnet. Die Referenz kann bei der Internet-Version vom Benutzer über einen Link angewählt werden. Die gesamte Literaturangabe mit, falls vorhanden, der dazugehörigen Zusammenfassung ist somit erhältlich. Beim Verfassen des Textes wurde jede Aussage mit der entsprechenden Referenznummer versehen, die dann auf der Webseite mit dem dazugehörigen Eintrag in der Literaturdatenbank verknüpft ist.

5.5 Dateneingabe und Formatierung

Die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zunächst in einem Word-Dokument erfasst und anschliessend in die entsprechende Rubrik der Datenbank CliniPharm im Datenbankprogramm „Paradox“ übertragen (Abbildung 1). Bereits im Word wurden spezielle Formatierungsbefehle (Formatierungs-Tags) verwendet, um die verschiedenen Formatierungen wie Titel, Fett- und Kursivschrift, Literaturreferenzen, Abstände etc. zu gewährleisten. Die Daten können daraufhin aus dem Datenbankprogramm in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder einem Word-Dokument (Abbildung 3) exportiert werden. Während diesem Vorgang erfolgt sowohl die Umsetzung der Formatierungsbefehle als auch die Verlinkung mit der entsprechenden Literaturreferenz.

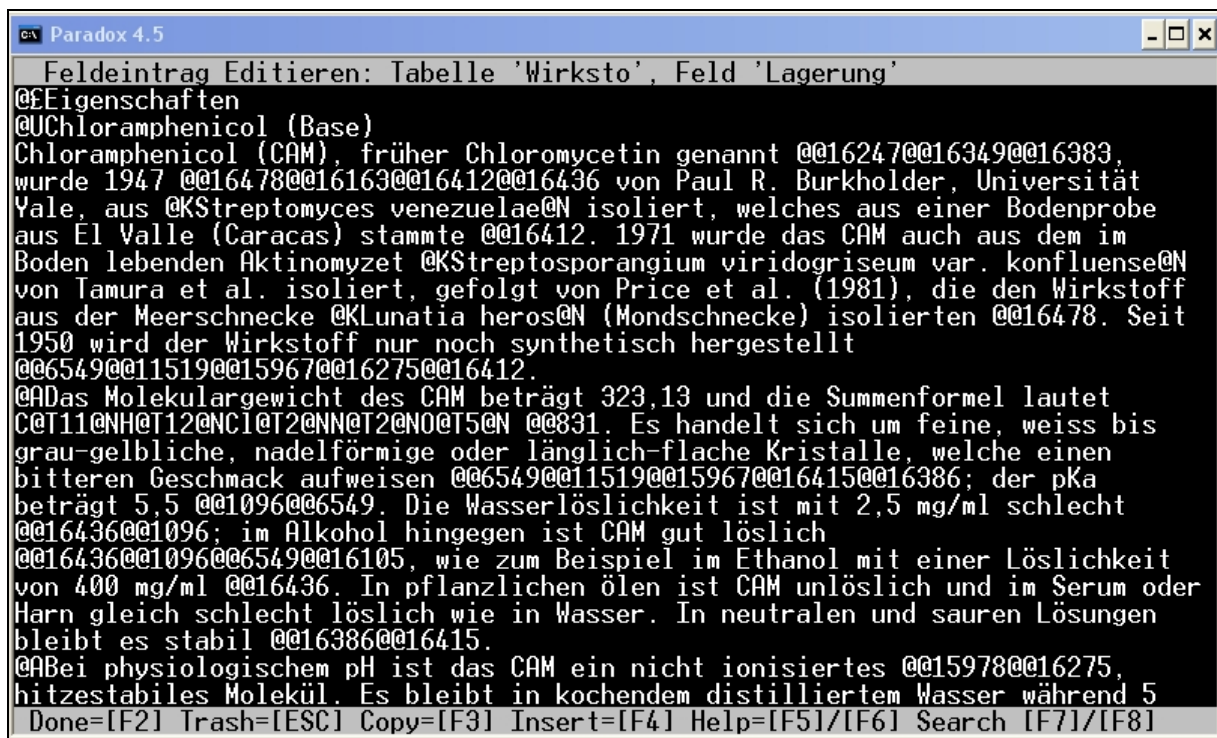


Abbildung 1 Paradoxauszug aus dem Wirkstoff Chloramphenicol in der Rubrik „Chemie“. Dieser Text verfügt über alle Formatierungs-Tags und kann in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder in ein Word-Dokument (Abbildung 3) exportiert werden.

Bedeutung der Formatierungs-Tags

@£	erzeugt einen Titel für die Hauptrubrik
@U	erzeugt einen Titel für die Unterrubrik
@A	erzeugt 4 Punktabstand vor dem entsprechenden Absatz
@T	Tiefstellen des Textes
@F	Fettschrift des Textes
@N	Normalschrift des Textes

@ @16386 Literaturreferenz

Chloramphenicol - Chemie		CliniPharm Wirkstoffdaten												
Chloramphenicol	<p>Wirkstoffklasse: Amphenicol & Amphenicolderivate</p> <p>Synonyme: Amphicol; CAM; Chloramex; Chloramphenicolum; Chlorasol; Chloricol; Chlorocid; Chloromycetin; Chloroptic; CM; Enicol; Fenicol; Veticol; Chloramphenicol Base</p> <p>CAS-Nummern:</p> <table> <tr> <td>Chloramphenicol</td> <td>=</td> <td>56-75-7</td> </tr> <tr> <td>Chloramphenicolnatriumsuccinat</td> <td>=</td> <td>982-57-0</td> </tr> <tr> <td>Chloramphenicolpalmitat</td> <td>=</td> <td>530-43-8</td> </tr> <tr> <td>Chloramphenicolpantothenat</td> <td>=</td> <td>52993-97-2</td> </tr> </table>	Chloramphenicol	=	56-75-7	Chloramphenicolnatriumsuccinat	=	982-57-0	Chloramphenicolpalmitat	=	530-43-8	Chloramphenicolpantothenat	=	52993-97-2	
Chloramphenicol	=	56-75-7												
Chloramphenicolnatriumsuccinat	=	982-57-0												
Chloramphenicolpalmitat	=	530-43-8												
Chloramphenicolpantothenat	=	52993-97-2												
Suchen/Index														
Chemie														
Pharmakologie														
Pharmakokinetik														
Indikationen														
Dosierungen														
Kontraindikationen														
Unerwünschte Wirk.														
Toxizität														
Interaktionen														
Rückstandsbeurteilung														
Präparate														
<p>Eigenschaften</p> <p>Chloramphenicol (Base)</p> <p>Chloramphenicol (CAM), früher Chloromycetin genannt (Welch 1951; Smadel 1949; Ehrlich 1947), wurde 1947 (Wongtavatchai 2004; Shaw 1992; Plempel 1969; Watson 1991b) von Paul R. Burkholder, Universität Yale, aus <i>Streptomyces venezuelae</i> isoliert, welches aus einer Bodenprobe aus El Valle (Caracas) stammte (Plempel 1969). 1971 wurde das CAM auch aus dem im Boden lebenden Aktinomyzeten <i>Streptosporangium viridogriseum</i> var. <i>konfluense</i> von Tamura et al. isoliert, gefolgt von Price et al. (1981), die den Wirkstoff aus der Meerschnecke <i>Lunatia heros</i> (Mondschncke) isolierten (Wongtavatchai 2004). Seit 1950 wird der Wirkstoff nur noch synthetisch hergestellt (Plumb 2002; Stahlmann 2005a; Papich 2001; Schwarz 2004; Plempel 1969).</p> <p>Das Molekulargewicht des CAM beträgt 323,13 und die Summenformel lautet $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (O'Neil 2001). Es handelt sich um feine, weiss bis grau-gelbliche, nadelförmige oder länglich-flache Kristalle, welche einen bitteren Geschmack aufweisen (Plumb 2002; Stahlmann 2005a; Papich 2001; Gruhzt 1949; Jones 1957b); der pKa beträgt 5,5 (McEvoy 1992; Plumb 2002). Die Wasserlöslichkeit ist mit 2,5 mg/ml schlecht (Watson 1991b; McEvoy 1992); im Alkohol hingegen ist CAM gut löslich (Watson 1991b; McEvoy 1992; Plumb 2002; George 1977), wie zum Beispiel im Ethanol mit einer Löslichkeit von 400 mg/ml (Watson 1991b). In pflanzlichen Ölen ist CAM unlöslich und im Serum oder Harn gleich schlecht löslich wie in Wasser. In neutralen und sauren Lösungen bleibt es stabil (Jones 1957b; Gruhzt 1949).</p> <p>Bei physiologischem pH ist das CAM ein nicht ionisiertes (Hird 1986; Schwarz 2004), hitzestabiles Molekül. Es bleibt in kochendem destilliertem Wasser während 5 Stunden unbeeinträchtigt (Ehrlich 1947).</p> <p>Die Substanz besitzt 3 funktionelle Gruppen, welche seine biologische Wirkung bestimmen: die para-NO₂-Gruppe, die Dichloroazetyl-Bindung, und die primäre Alkohol-Gruppe am C3 der Propandiol-Kette (Yunis 1988; Shaw 1991; Papich 2001).</p> <p>Die Elektronegativität der para-NO₂-Gruppe ist essentiell für die richtige Konformation. Es besteht die Möglichkeit, diese Gruppe mit anderen elektronegativen Gruppen zu ersetzen, ohne eine drastische Wirkung auf die Konformation oder biologische Aktivität zu haben. Ein Beispiel dafür ist die H₃C-SO₂-Gruppe des <i>Thiamphenicols</i>. Die Nitroreduktion des CAM zum Aminoderivat hingegen bewirkt einen Verlust der biologischen Wirkung, die intakte</p>														

Abbildung 2 Der gleiche Text aus Abbildung 1 ist nun als HTML-Dokument dargestellt. Die Befehlssequenzen wurden als entsprechende Formatierungen interpretiert.

KOMPTEMP - Microsoft Word

File Edit View Insert Format Tools Table Window Help Adobe PDF Acrobat Comments

1 2 3 4 5 6 7 8 9

Chemie

Wirkstoffklasse: Amphenicole & Amphenicolderivate
Synonyme: Amphicol; CAM; Chloramex; Chloramphenicolum; Chlorasol; Chloricol; Chlorocid; Chloromycetin; Chloroptic; CM; Enicol; Fenicol; Veticol; Chloramphenicol Base

CAS-Nummern:	Chloramphenicol	=	56-75-7
	Chloramphenicolnatriumsuccinat	=	982-57-0
	Chloramphenicolpalmitat	=	530-43-8
	Chloramphenicolpantothenat	=	52993-97-2

Eigenschaften

Chloramphenicol (Base)

Chloramphenicol (CAM), früher Chloromycetin genannt (Welch 1951; Smadel 1949; Ehrlich 1947), wurde 1947 (Wongtavatchai 2004; Shaw 1992; Plempel 1969; Watson 1991b) von Paul R. Burkholder, Universität Yale, aus *Streptomyces venezuelae* isoliert, welches aus einer Bodenprobe aus El Valle (Caracas) stammte (Plempel 1969). 1971 wurde das CAM auch aus dem im Boden lebenden Aktinomyzeten *Streptosporangium viridogriseum* var. *konfluense* von Tamura et al. isoliert, gefolgt von Price et al. (1981), die den Wirkstoff aus der Meerschnecke *Lunatia heros* (Mondschnecke) isolierten (Wongtavatchai 2004). Seit 1950 wird der Wirkstoff nur noch synthetisch hergestellt (Plumb 2002; Stahlmann 2005a; Papich 2001; Schwarz 2004; Plempel 1969).

Das Molekulargewicht des CAM beträgt 323,13 und die Summenformel lautet $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (O'Neil 2001). Es handelt sich um feine, weiss bis grau-gelbliche, nadelförmige oder länglich-flache Kristalle, welche einen bitteren Geschmack aufweisen (Plumb 2002; Stahlmann 2005a; Papich 2001; Gruhitz 1949; Jones 1957b); der pKa beträgt 5,5 (McEvoy 1992; Plumb 2002). Die Wasserlöslichkeit ist mit 2,5 mg/ml schlecht (Watson 1991b; McEvoy 1992); im Alkohol hingegen ist CAM gut löslich (Watson 1991b; McEvoy 1992; Plumb 2002; George 1977), wie zum Beispiel im Ethanol mit einer Löslichkeit von 400 mg/ml (Watson 1991b). In pflanzlichen Ölen ist CAM unlöslich und im Serum oder Harn gleich schlecht löslich wie in Wasser. In neutralen und sauren Lösungen bleibt es stabil (Jones 1957b; Gruhitz 1949).

Bei physiologischem pH ist das CAM ein nicht ionisiertes (Hird 1986; Schwarz 2004), hitzestabiles Molekül. Es bleibt in kochendem destilliertem Wasser während 5 Stunden unbeeinträchtigt (Ehrlich 1947).

Die Substanz besitzt 3 funktionelle Gruppen, welche seine biologische Wirkung bestimmen: die para-NO₂-Gruppe, die Dichloroazetyl-Bindung, und die primäre Alkohol-Gruppe am C3 der Propandiol-Kette (Yunis 1988; Shaw 1991; Papich 2001).

Abbildung 3 Der gleiche Text aus Abbildung 1 als Word-Dokument. Auch hier werden die Formatierungs-Tags richtig umgesetzt.

Darstellung einer Literaturreferenz

Sowohl im HTML- als auch im Word-Dokument wird bei der Literaturreferenz der Autor und das Erscheinungsjahr aufgeführt (*Abbildung 4*).

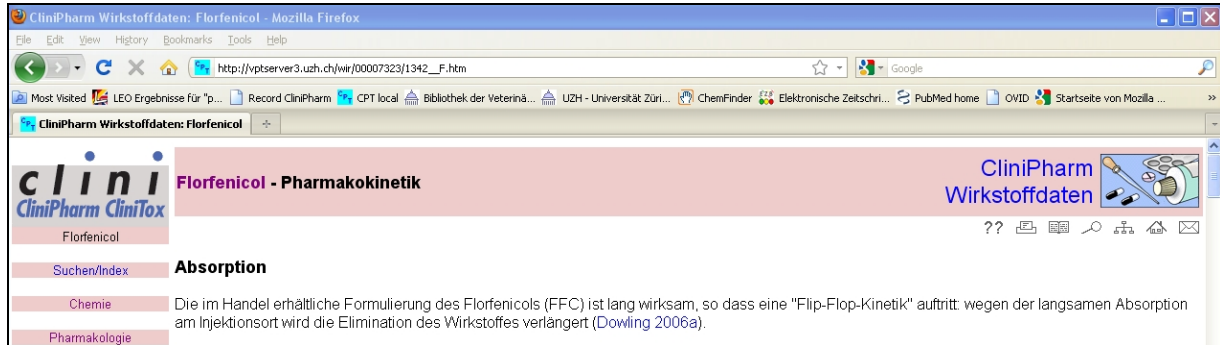


Abbildung 4 Literaturreferenz in einem HTML-Dokument

Durch das Anwählen des Links (hier z.B. Dowling 2006a) erhält man die entsprechende Referenz der Literaturdatenbank (*Abbildung 5*).

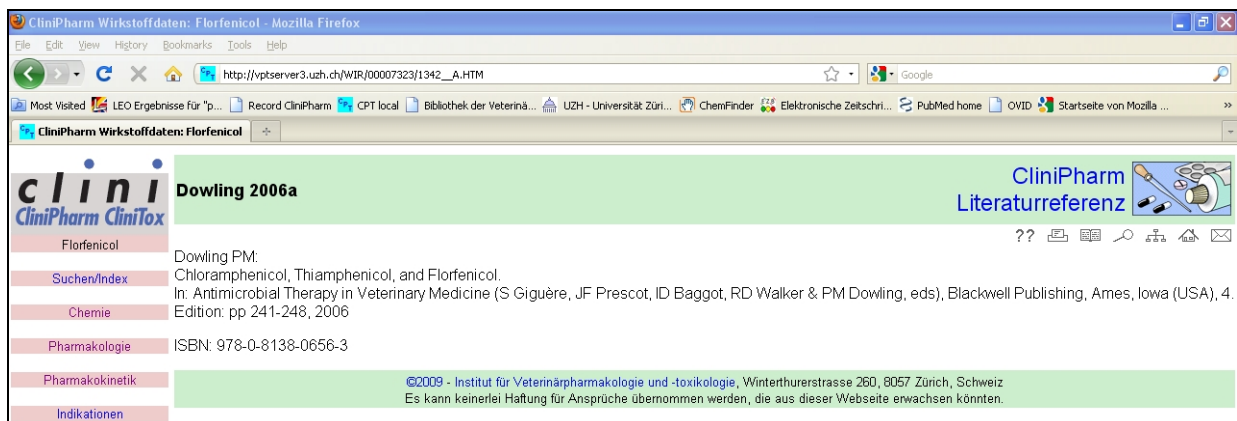


Abbildung 5 Detaillierte Angaben zur Literaturreferenz

Links in den Textfeldern

Ein Link zu einer bestimmten Rubrik von einem anderen Wirkstoff kann über eine spezielle Befehlssequenz (*Abbildung 6*) erzeugt werden. In der HTML- und Wordversion erscheint das Wort "Chloramphenicol" als anwählbarer Link (*Abbildung 7*), der dann direkt zur entsprechenden Rubrik des Chloramphenicols führt.

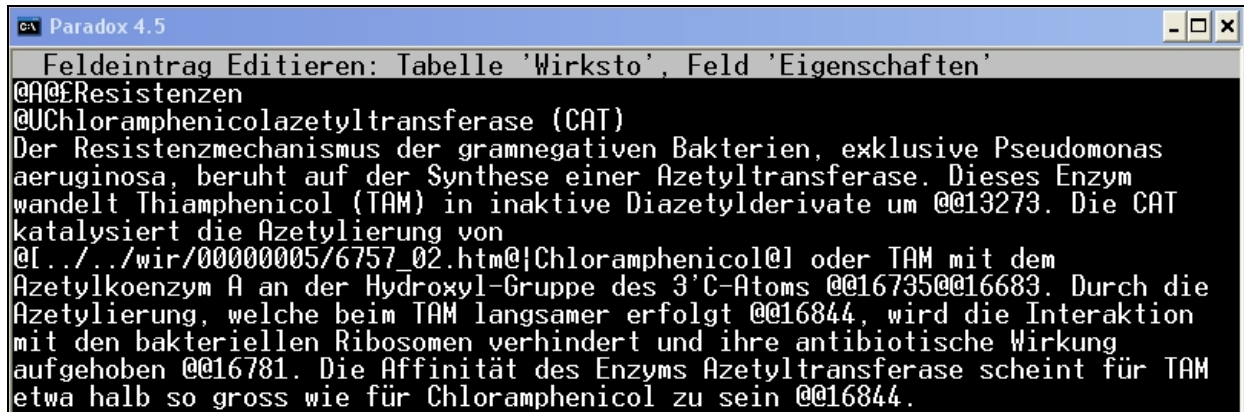


Abbildung 6 Für den Link wird in der Datenbank die Befehlssequenz `@[../..../wir/00000005/6757_02.htm@!Chloramphenicol@]` eingegeben.

Resistenzen	
Toxizität	
Interaktionen	Chloramphenicolazetyltransferase (CAT)
Rückstandsbeurteilung	Der Resistenzmechanismus der gramnegativen Bakterien, exklusive <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , beruht auf der Synthese einer Azetyltransferase. Dieses Enzym wandelt Thiamphenicol (TAM) in inaktive Diazetylderivate um (Morant 2005). Die CAT katalysiert die Azetylierung von Chloramphenicol oder TAM mit dem Azetylkoenzym A an der Hydroxyl-Gruppe des 3'C-Atoms (Neu 1980; Syniopoulos 1981). Durch die Azetylierung, welche beim TAM langsamer erfolgt (Dettli 1974a), wird die Interaktion mit den bakteriellen Ribosomen verhindert und ihre antibiotische Wirkung aufgehoben (Sams 1995b). Die Affinität des Enzyms Azetyltransferase scheint für TAM etwa halb so gross wie für Chloramphenicol zu sein (Dettli 1974a).
Präparate	

Abbildung 7 Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheint das Wort "Chloramphenicol" als Link, der dann direkt zur Seite des Chloramphenicols führt.

5.6 Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Dosierungsangaben werden separat nach genau definierten Vorgaben eingegeben und umfassen folgende Parameter: Wirkstoffderivat, Spezies, Alter, Applikationsart und Geschlecht. Hiermit wird die Suche nach verschiedenen Parametern (multiparametrische Suche) möglich.

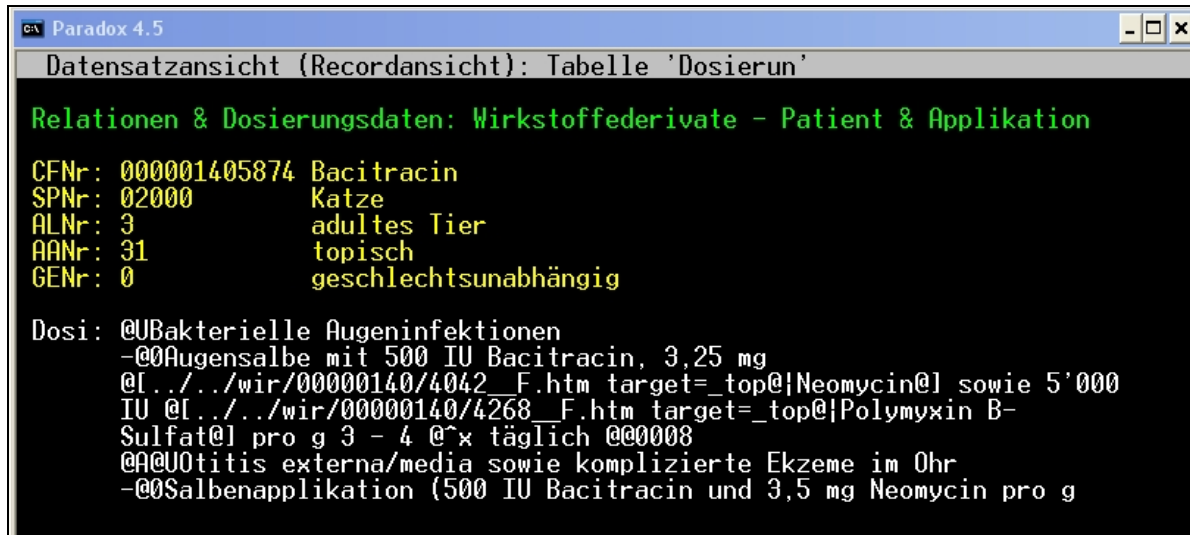


Abbildung 8 Eingabe einer speziellen Dosierung im Datenbankprogramm "Paradox"

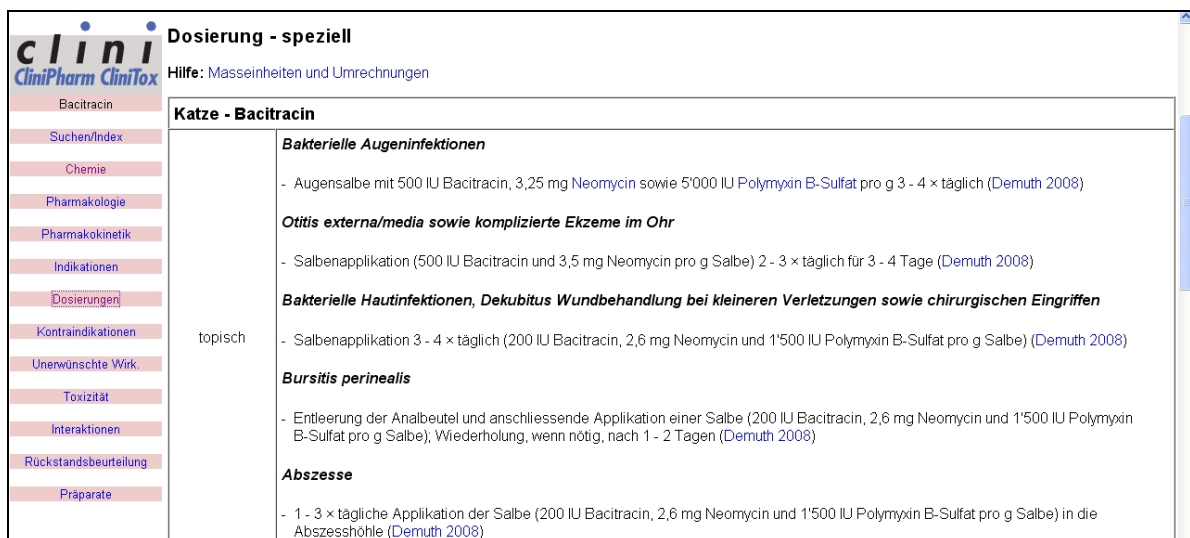


Abbildung 9 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt in einem HTML-Dokument

5.7 Multiparametrische Suchfunktionen

Die Wirkstoffe wurden anhand der Indikationen den entsprechenden therapeutischen Gruppen zugeordnet. Zusammen mit der vorher beschriebenen Eingabe der Dosierungen wird eine multiparametrische Suchfunktion möglich. Der Anwender ist somit in der Lage nach folgenden Parametern einen Wirkstoff zu finden:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

The screenshot displays the CliniPharm Wirkstoffdaten website. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the website URL 'www.clinipharma.ch', the ISSN '1662-7717', and a link to 'Impressum'. The main navigation bar on the left lists various database sections: Suchen/Index, Tierarzneimittel, Produkte & Futter, Wirkstoffdaten, VetVigilance, Rückstandsbeurteilung, Gesetzliche Grundlagen, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Hilfe. The central content area is divided into 'Fertige Listen' (listing various drug lists like 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit Fachinformationen', etc.) and 'Wichtige Hinweise' (warning about drug names in italics). On the right, the 'Suchfunktionen' (Search Functions) section is prominent. It includes a 'Wirkstoff suchen' (Search drug) field with a 'Suchen' button. Below it, the 'Multiparametrische Suche' (Multiparametric search) section features several checkboxes and dropdown menus: 'Therapeutische Einteilung' (Antibiotika - Bakterielle Infektionen), 'Spezies' (Säuger: Haustiere), 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. Each checkbox has a corresponding 'Suchen' button, and there is a 'Löschen' (Delete) button for the 'Wirkstoffklasse' search. At the bottom of the search section, it states 'Suchfunktionen mittels JAVA-Script (Client)'. The footer contains copyright information: '©2009 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer: 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 10 Startseite der Wirkstoffdatenbank mit rechts die multiparametrische Suchfunktion

6 Wirkstoffgrundlagen

6.1 Amphenicole

In dieser Dissertation wurden folgende Amphenicole beschrieben: Chloramphenicol, Thiamphenicol, Florfenicol sowie Azidamphenicol.

Chloramphenicol ist das erste Breitspektrumantibiotikum, welches angewendet wurde (Watson 1991b; Shaw 1991). Der Wirkstoff wurde 1947 (Wongtavatchai 2004; Shaw 1992; Ehrlich 1947) von Paul R. Burkholder aus *Streptomyces venezuelae* isoliert (Plumpel 1969) und wird seit 1950 nur noch synthetisch hergestellt (Plumb 2002; Stahlmann 2005a). Die Substanz besitzt 3 funktionelle Gruppen, welche seine biologische Wirkung bestimmen: die para-NO₂-Gruppe, die Dichloroazetyl-Bindung und die primäre Alkohol-Gruppe am C3 der Propandiol-Kette (Yunis 1988; Shaw 1991; Papich 2001). Thiamphenicol wurde als Ersatz für das Chloramphenicol in den 60er Jahren entwickelt (Turton 2002). Der grösste strukturelle Unterschied ist, dass die para-Nitrophenol-Gruppe durch einen Methylsulphonyl-Rest ersetzt wurde (Papich 2001; Dowling 2006a; Mengozzi 2002). Die chemische Struktur des Florfenicols unterscheidet sich von derjenigen des Chloramphenicols und des Thiamphenicols durch ein Fluoratom, welches die 3'-Hydroxyl-Gruppe ersetzt (Voorspoels 1999a; Ueda 1995a). Zusätzlich wird die para-NO₂-Gruppe des Chloramphenicols, wie beim Thiamphenicol, durch eine Sulfonylmethyl-Gruppe ersetzt (McKellar 1996b; Ueda 1995b; Syriopoulou 1981; Soback 1995; Graham 1988). Thiamphenicol und Florfenicol besitzen eine geringere Toxizität als Chloramphenicol (Dowling 2006a). Nur das D-threo-Stereoisomer (Schwarz 2004) ist beim Chloramphenicol, Thiamphenicol und Florfenicol antibiotisch wirksam (Sams 1995b). Azidamphenicol ist ein semi-synthetisches Antibiotikum, welches mit dem Chloramphenicol verwandt ist (O'Neil 2001; Sweetman 2008).

6.1.1 Wirkungsmechanismus

Die Amphenicole Chloramphenicol, Thiamphenicol und Florfenicol besitzen aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten den gleichen Wirkmechanismus (Sams 1995b; Fuglesang 1982). Sie wirken bakteriostatisch, wobei eine bakterizide Wirkung in höheren Konzentrationen möglich ist (Plumb 2002; Ravizzola 1984; Graham 1988). Chloramphenicol ist ein potenter Hemmer der mikrobiellen Proteinsynthese sowie z.T. der mitochondrialen Proteinsynthese von sich schnell teilenden Zellen, wie die Knochenmarkzellen von Säugern (Watson 1991b; Papich 2001; Watson 1980b; Poehlsgaard 2005; Penny 1970). Es bindet sich irreversibel an eine Rezeptorstelle auf der 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und hemmt damit die Peptidyltransferase, welche ein integraler Teil der 50S-Untereinheit ist (Weisberger 1964b; Dowling 2006a). Die Hemmung der Peptidyltransferase erfolgt durch

Blockierung der tRNA-Translokation an die A-Stelle (Schlünzen 2001; Moazed 1987; Rodriguez-Fonseca 1995).

6.1.2 Wirkspektrum

Chloramphenicol, Thiamphenicol und Florfenicol besitzen ein breites Wirkspektrum (Watson 1991b; Plumb 2002; Dowling 2006a).

6.1.3 Resistenzen

Es wurden je nach Derivat unterschiedliche Resistenzmechanismen beschrieben:

1. Plasmid-kodierte Resistenz durch die Chloramphenicolazetyltransferase (Papich 2001)
2. Änderung der bakteriellen Zellwandpermeabilität (Papich 2001; Ravizzola 1984)
3. Änderung der Bindungsfähigkeit an die 50S-Ribosomenuntereinheit (Papich 2001)
4. Inaktivierung durch Nitroreduktion (Papich 2001)
5. Efflux-Pumpen (Schwarz 2004)

Die Substitution der 3'-Hydroxyl-Gruppe des Chloramphenicols und des Thiamphenicols durch ein Fluoratom verhindert eine Azetylierung des Florfenicols durch die Chloramphenicolazetyltransferase. Somit verleiht diese Substitution dem Wirkstoff eine antibiotische Wirkung gegen Chloramphenicol-resistente Keime, deren Chloramphenicol-Resistenz ausschliesslich auf die Aktivität von Chloramphenicolazetyltransferasen zurückzuführen ist (Voorspoels 1999a).

6.1.4 Pharmakokinetik

Die Amphenicole besitzen aufgrund ihrer chemischen Struktur ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften. Speziesunterschiede sind jedoch vorhanden.

Absorption

Amphenicole werden sowohl oral als auch parenteral bei den meisten Tierarten gut absorbiert (Papich 2001; Gamez 1992; Castells 1998; EMEA 1997k). Chloramphenicol wird z.B. nach oraler Verabreichung innert einer Stunde fast vollständig absorbiert (Clark 1978b). Vor ihrer Absorption müssen die Chloramphenicol-Ester (u.a. Chloramphenicolnatriumsuccinat und Chloramphenicolpalmitat) im Gastrointestinaltrakt und in der Leber zuerst zur Base hydrolysiert werden (Dowling 2006a; Plumb 2002). Die Pansenmikroflora kann die Absorption dieser Wirkstoffgruppe nach oraler Verabreichung negativ beeinflussen (Papich 2001; Mengozzi 2002).

Verteilung

Die Verteilung der verschiedenen Amphenicole in den meisten Körpergeweben und -flüssigkeiten ist sehr gut (Adams 1987b; Dowling 2006a). Chloramphenicol ist z.B. in der Lage einen therapeutischen Wirkspiegel an Orten zu erreichen, welche für andere Antibiotika nicht erreichbar sind (Dowling 2006a). Diese Wirkstoffe passieren die Blut-Hirn-Schranke und erreichen einen hohen Wirkspiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit (Plumb 2002). Auch wenn keine Meningitis vorliegt, werden Chloramphenicol-Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit erreicht, welche 50% der Serumkonzentration betragen (Anonymous 2003b). Weiter dringt Chloramphenicol sehr gut ins Augengewebe ein (Clark 1978a) und erreicht hohe Konzentrationen in der Augenkammerflüssigkeit und im Glaskörper (Anonymous 2003b). Es ist eines der wenigen Antibiotika, welches nach systemischer Verabreichung in die Augenflüssigkeit gelangen kann (Watson 1976). Mit dem Florfenicol werden in der Cerebrospinalflüssigkeit, im Gehirn und im Kammerwasser der Augen weniger hohe Konzentrationen als mit dem Chloramphenicol erreicht (Papich 2001). Sowohl Florfenicol als auch Thiamphenicol penetrieren gut ins Lungengewebe (Aslan 2002; Castells 1999). Die höchsten Konzentrationen werden in der Leber und in den Nieren erreicht (Plumb 2002; Papich 2001; Plomp 1981). Chloramphenicol, Thiamphenicol und Florfenicol können in der Milch von laktierenden Rindern nachgewiesen werden (Abdennebi 1994b; Soback 1995; Papich 2001).

Metabolismus

Die Metabolisierung der verschiedenen Amphenicole erfolgt nicht auf der gleichen Art und Weise.

Chloramphenicol wird hauptsächlich über Glukuronidierung biotransformiert (Anonymous 2003b; Papich 2001) oder zu Arylaminen reduziert (Watson 1991b). Einige Hydrolyseprodukte wurden auch identifiziert (Papich 2001).

Im Gegensatz zum Chloramphenicol ist Thiamphenicol kein optimales Substrat für die hepatische mikrosomale Glukuronyltransferase (Uesugi 1974a; EMEA 1992) und wird demzufolge nur zum Teil metabolisiert (Cattabeni 1974; Uesugi 1974a).

Florfenicol wird nach der Verabreichung im Tierkörper zum Teil in den Hauptmetaboliten Florfenicolamin (Park 2008), sowie Florfenicol-Oxaminsäure und Florfenicol-Alkohol umgewandelt, wobei das Verhältnis der 3 Substanzen je nach Spezies unterschiedlich ist (EMEA 2000o).

Elimination

Die Elimination der Amphenicole erfolgt über den Harn (Wongtavatchai 2004; Cattabeni 1974) sowie beim Florfenicol zusätzlich über die Fäzes (Varma 1986). Katzen eliminieren Chloramphenicol langsamer als andere Tierarten, dies infolge geringeren Glukuronidierungsfähigkeit. Insgesamt werden 25% des total verabreichten Chloramphenicols in der aktiven Form ausgeschieden (Papich 2001;

Wongtavachai 2004) und den Rest als inaktive Metaboliten (Anonymous 2003b; Papich 2001).

Thiamphenicol wird v.a. in unveränderter aktiver Form über den Harn ausgeschieden (Cattabeni 1974).

Bei den meisten Tierspezies werden bis zu 80% des Florfenicols als Muttersubstanz im Harn ausgeschieden, sowie bis zu 17% als Florfenicolamin, unter 10% als Florfenicol-Oxalalkohol und 1,1% als Florfenicol-Alkohol (Li 2002). Zusätzlich werden Florfenicol und seine Metaboliten auch via Fäzes eliminiert (Varma 1986; Park 2007).

6.1.5 Indikationen

Chloramphenicol wird zur Behandlung von vielen Infektionen bei Kleintieren und Pferden (im Heimtierstatus) angewendet, v.a. gegen anaerobe Bakterien. Es gehört zu den wenigen Antibiotika, welche die Blut-Hirn-Schranke ohne Vorliegen einer Entzündung durchdringen können (Plumb 2002). Die gute Penetration des Chloramphenicols in die verschiedenen Teile des Auges macht es zu einem nützlichen Wirkstoff bei vielen Augeninfektionen (Appelgren 1982). Die Anwendung des Chloramphenicols ist wegen seiner gesundheitsgefährdenden Effekte beim Menschen bei lebensmittelliefernden Tieren heute verboten (Plumb 2002).

Thiamphenicol kann zur Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes und Gastrointestinaltraktes angewendet werden (Abd El-Aty 2001).

Florfenicol besitzt ein breites Wirkspektrum, welches grampositive und gramnegative Bakterien (Shin 2005) sowie Mykoplasmen (Graham 1988) umfasst. Der Wirkstoff kommt u.a. zur Behandlung der Rinder Grippe, assoziiert mit *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Haemophilus somnus*, zum Einsatz (Papich 2001; Plumb 2002).

Azidamphenicol wird in der Humanmedizin zur topischen Behandlung von bakteriellen Augeninfektionen benutzt (Sweetman 2008).

6.1.6 Kontraindikationen

In der Schweiz ist die Anwendung von Chloramphenicol bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, verboten.

Die Applikation des Chloramphenicols ist bei Überempfindlichkeit (Plumb 2002), Knochenmarkfunktionsstörung (Dowling 2006a), Kornealäsionen (Sisodia 1980), gestörter Leber- (Hird 1986) oder Nierenfunktion (Frimmer 1986), Vorhandensein von grossen Wunden (Sisodia 1980), Trächtigkeit (Watson 1991b) oder Laktation (Plumb 2002) kontraindiziert. Vorsicht ist auch bei der Anwendung bei Jungtieren geboten, v.a. bei jungen Katzen (Plumb 2002). Die Leber ist bei diesen Tieren noch nicht in der Lage das Chloramphenicol zu konjugieren, und es kommt zu einer toxischen Kumulation (Anonymous 2003b). Sowohl Chloramphenicol als auch Florfenicol sollten nicht bei Zuchttieren angewendet werden (Howard 1993; Plumb 2002). Von einer i.v. Anwendung von Florfenicol wird allgemein abgeraten (Plumb 2002).

Florfenicol sollte bei Pferden aufgrund fehlender gesicherter Dosierungsangaben nicht verwendet werden; die fäkale Konsistenz ist nach i.v., p.o. oder i.m. Gabe verändert (Dowling 2006a; Papich 2001).

6.1.7 Unerwünschte Wirkungen

Die Entwicklung einer aplastischen Anämie, wie sie beim Menschen nach Anwendung des Chloramphenicols beschrieben wird, scheint in der Tiermedizin kein signifikantes Problem darzustellen; wobei aber eine dosisabhängige reversible Knochenmarksuppression bei allen Spezies, primär nach Langzeittherapie, vorkommt (Clark 1978a) und bei Katzen sehr ausgeprägt ist (Papich 2001; Watson 1980b).

Beim Menschen sind 2 Formen von Knochenmarkdepressionen mit Chloramphenicol möglich. Der erste Typ ist eine nicht dosisabhängige und von der Therapiedauer unabhängige (Yunis 1980) irreversible Knochenmarkdepression, welche zur aplastischen Anämie führt. Die Letalität beträgt 50% oder mehr infolge Hämorrhagie oder Infektion (McEvoy 1992). Diese idiosynkratische aplastische Anämie tritt in 1 von 25'000 – 40'000 (Anonymous 2003b) bzw. 1 von 25'000 – 60'000 Behandlungsfällen auf (Dowling 2006a). Die para-NO₂-Gruppe des Chloramphenicols wird von vielen Autoren als wahrscheinliche Ursache für die Entwicklung einer Knochenmarkaplasie angesehen (Wongtavatchai 2004; Papich 2001; Yunis 1988). Der zweite und häufigere Typ der Knochenmarkdepression ist dosisabhängig und üblicherweise reversibel nach Therapieende (McEvoy 1992). Wahrscheinlich ist diese Knochenmarksuppression das Resultat einer Schädigung der Mitochondrien, mit der Folge einer Hemmung der mitochondrialen Proteinsynthese in den Knochenmarkzellen (Papich 2001; Yunis 1988).

Weitere Nebenwirkungen sind Anorexie (Plumb 2002), Anaphylaxie, Erbrechen, Durchfall (Dowling 2006a), Urtikaria (Gronwall 1986) und Depression (Plumb 2002).

Das Risiko der Entwicklung einer aplastischen Anämie ist beim Thiamphenicol sowie Florfenicol, welche keine para-NO₂-Gruppe besitzen, vermindert (Papich 2001).

Auch das Auftreten einer periorbitalen allergischen Kontaktdermatitis, ausgelöst durch die Applikation von Augentropfen mit Chloramphenicol bzw. Azidamphenicol wurde beschrieben (Sachs 2001).

6.1.8 Toxizität

Hohe Chloramphenicol-Konzentrationen hemmen sofort die Atmung und das Wachstum von Säugergewebe in Zellkulturen. Hingegen hemmt der Wirkstoff in tiefen Dosierungen spezifisch die Synthese der mitochondrialen Cytochrome A, A3, B und C1, ohne das Zellwachstum oder die Atmung zu beeinträchtigen (Firkin 1968). Der toxische Chloramphenicol-Spiegel ist bei Katzen tiefer als bei Hunden (Clark 1978b; Watson 1978), da Katzen eine reduzierte Fähigkeit, Chloramphenicol zu metabolisieren, aufweisen (Sisodia 1980).

Eine Überdosierung kann zu Atemstillstand, Hypotension und Tod führen (Clark 1978b).

6.1.9 Genotoxizität

In therapeutischen Konzentrationen beeinträchtigt Chloramphenicol die DNA-Synthese nicht wesentlich, aber bei Konzentrationen über 10^{-4} M kommt es zu einer progressiven Hemmung; diese beträgt annähernd 65% bei einer Konzentration von 10^{-3} M (Yunis 1973a). Die Reduktion der Chloramphenicol-Nitrogruppe in der Leber, oder als Folge der mikrobiellen Aktivität im Gastrointestinaltrakt, führt zur Bildung eines Nitroradikal-Anions. Dies bewirkt eine Destabilisierung der DNA und schliesslich einen Strangbruch (Skolimowski 1983).

Sowohl Florfenicol als auch Thiamphenicol sind nicht genotoxisch (EMA 1999q; EMA 1997k).

6.1.10 Interaktionen

Interaktionen mit verschiedenen bakteriziden Antibiotika sind möglich (Watson 1991b); die bakterizide Wirkung z.B. der Penicilline und Aminoglykoside kann mit dem Chloramphenicol antagonisiert werden (Plumb 2002).

Antibiotika, welche an die 50S-Ribosomenuntereinheit empfindlicher Bakterien binden, wie z.B. die Makrolide Erythromycin, Clindamycin, Lincomycin und Tylosin, können möglicherweise die Chloramphenicol-Wirkung antagonisieren (Plumb 2002; Papich 2001).

Chloramphenicol verlängert die Wirkung der Barbiturate markant (Adams 1970a). Bei Hunden und Katzen verlängert Chloramphenicol eine Pentobarbital-Anästhesie. Die verminderte Metabolisierung des Pentobarbitals kann die Schlafphase um 120% bei Hunden, bzw. 260% bei Katzen, verlängern (Papich 2001; Plumb 2002).

Extreme Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von Chloramphenicol zusammen mit Stoffen, welche eine Myelosuppression induzieren können wie z.B. Cyclophosphamid (Plumb 2002).

Wirkstoffe, welche die Darmmotilität beeinflussen, können die Chloramphenicol-Absorption herabsetzen. Die Aufnahme von Futter welches die Darmmotilität steigert, erhöht die Chloramphenicol-Absorption (Clark 1978b).

Interaktionen mit Digitalisglykosiden (Anonymous 2003b), Propylenglykol (Gross 1979), Eisen-Salzen und Vitamin B12 (Plumb 2002) sind möglich.

Chloramphenicol und Thiamphenicol (Morant 2005) können den hepatischen Metabolismus von verschiedenen Wirkstoffen, inklusive Phenytoin, Primidon, Pentobarbital und Cyclophosphamid, hemmen (Plumb 2002). Die hepatischen Cytochrom P450-Enzymkomplexe werden vom Chloramphenicol irreversibel gehemmt; diese Wirkung kann durch andere gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, welche auch von diesem System abhängig sind, potenziert werden (Caprile 1987).

Wie Chloramphenicol interagiert Thiamphenicol mit der bakteriziden Wirkung der Penicilline, Cephalosporine und Aminoglykoside (Ravizzola 1984). Weitere mögliche

Wechselwirkungen sind mit Antidiabetika, Antiepileptika, Antikoagulantien sowie Zytostatika möglich (Morant 2005).

Es gibt keine Berichte bezüglich spezifischen Wirkstoffinteraktionen mit Florfenicol (Dowling 2006a) und Azidamphenicol.

6.2 Polypeptidantibiotika

Zu den Polypeptidantibiotika gehören die Polymyxine, Bacitracin, Thiostrepton und Tyrothricin.

6.2.1 Polymyxine

Polymyxin ist die allgemeine Bezeichnung für eine Gruppe von chemisch verwandten Antibiotika, welche aus verschiedenen Stämmen von *Bacillus polymyxa*, einem Bodenbakterium (Nakajima 1967; Brownlee 1952) stammen. Es wurden folgende Polymyxine identifiziert: A, B, C, D, E, F, K, M, P, S und T; in der Medizin werden v.a. Polymyxin B und Polymyxin E (auch Colistin genannt) angewendet (O'Neil 2001). Diese Antibiotika sind die wichtigsten Vertreter der Polypeptidantibiotika (Kroger 2003c). Sie bestehen aus einem polykationischen Peptidring, welcher 8 bis 10 Aminosäuren mit einem hohen Anteil an 2,4-Diaminobuttersäureresten besitzt sowie eine Fettsäureseitenkette, die über eine Amidbindung am Peptidring angehängt ist (Evans 1999a).

Wirkmechanismus

Polymyxine üben eine bakterizide Wirkung gegenüber sich vermehrenden sowie ruhenden Keimen aus (Ziv 1981c; Stahlmann 2005a). Vermutlich kommt die Bindung der Polymyxin-Antibiotika an die Bakterienzelle durch das Vorhandensein von 5 freien Aminogruppen zustande, welche über elektrostatische Anziehung an die negativ geladenen Phospholipidmembranen binden (Folkesson 2008). Kalzium und Magnesium verdrängen Polymyxine kompetitiv aus dieser Bindung (Newton 1956). Durch die Bindung des Wirkstoffes wird die Membranpermeabilität, durch eine Detergens-ähnliche Wirkung, erhöht (Dowling 2006b; Hancock 1999; Nord 1964; Li 2001) und Zellinhaltsstoffe, hauptsächlich Purine und Pyrimidine, treten aus der Zelle aus (Jawetz 1961). Das osmotische Gleichgewicht der Zellen wird dann nicht mehr aufrechterhalten (Newton 1956) und als Folge kommt es zum Zelltod (Storm 1977; Hancock 1999).

Zaslavoff schlug 2002 als allgemeines Modell der Wirkung antimikrobieller Peptide das Shai-Matsuzaki-Huang-Modell (SMH) vor. Dieses basiert auf einer Interaktion der Peptide mit der Membran. Diese Interaktion führt zu einer Verdrängung sowie einer Veränderung der Membranstruktur. Peptide, welche mittels des SMH-Mechanismus wirken, können Bakterien schon bei mikromolaren Konzentrationen abtöten und z.T. in die Zelle eindringen. Das SMH-Modell basiert auf folgenden Hypothesen:

1. Depolarisierung der Bakterienmembran
2. Bildung von Löchern, welche zu einem Austritt des Bakterieninhalts führen
3. Aktivierung von Prozessen, welche zum Tode führen, wie z.B. die Induktion von Hydrolasen, welche die Bakterienwand zerstören
4. Störung der normalen Lipiddoppelschicht der Bakterien
5. Beschädigung von kritischen intrazellulären Strukturen nach der Internalisierung der Peptide (Zasloff 2002).

Wirksspektrum

Polymyxine sind wegen ihrer Wirkung gegenüber *Ps. aeruginosa* von grossem Interesse (Dowling 2006b). Polymyxin B weist das gleiche Wirksspektrum wie Colistin (Polymyxin E) auf und gehört zu den potentesten Hemmern der gramnegativen Bakterien (Al-Khayyat 1973a; Ziv 1980e).

Resistenzen

Resistenzen gegen Polymyxine treten selten auf (Jawetz 1961). Verschiedene Strategien wurden von gramnegativen Bakterien zur Resistenz gegen antimikrobielle Peptide entwickelt:

- Spaltung der antimikrobiellen Peptide (Zasloff 2002)
- Efflux Systeme (Bengoechea 2000)
- Veränderungen der Bakterienoberfläche (Zasloff 2002; Helander 1994)

Kreuzresistenzen sind unter den Polymyxinen vorhanden (Storm 1977; Dowling 2006b).

Anti-Endotoxische Eigenschaften (LPS-Bindung)

Zusätzlich zur direkten antibiotischen Wirkung weist Colistin, wie die anderen Polymyxine (Evans 1999a), eine starke anti-endotoxische Wirkung auf. Es bindet das Endotoxin der gramnegativen Bakterien (Falagas 2005a) und neutralisiert es (Rogers 1986b).

Pharmakokinetik

Polymyxine werden vom Gastrointestinaltrakt im Allgemeinen nicht absorbiert (Dowling 2006b; Brownlee 1952). Nach parenteraler Verabreichung werden sie nur schlecht (Ziv 1980e) und ungleichmässig im Körper verteilt (Ziv 1981c). Die Bindung an Plasmaproteine ist mittelgradig. Die Elimination erfolgt langsam mittels glomerulärer Filtration über den Harn (Dowling 2006b).

Indikationen

Polymyxin B ist üblicherweise in Präparaten zur topischen Anwendung in Kombination mit anderen Antibiotika zur Behandlung von Infektionen der Ohren, Augen (Allen 2005) und Haut vorhanden (Riviere 2001). Weitere Indikationen sind: Endotoxämien,

verursacht durch u.a. *E. coli* oder *Salmonella typhimurium* (Halbmayr 2004), Harnwegsinfektionen (McEvoy 1992; Dowling 2006b), Mastitiden (Kroker 1999b), Enteritiden (McEvoy 1992) sowie Erkrankungen des Respirationstraktes (Ziv 1981c; Stahlmann 2005a).

Colistin wird in der Veterinärmedizin v.a. in Form einer Arzneimittelvormischung zur Prophylaxe und Behandlung von Darminfektionen beim Schwein und Geflügel (Kroker 2003c) sowie Infektionen des Euters (Dowling 2006b), des Urogenitaltraktes (Ziv 1981c) und des Respirationstraktes (Mann 1964) angewendet.

Kontraindikationen

Polymyxine sind bei systemischer Verabreichung toxisch (Dowling 2006b).

Unerwünschte Wirkungen

Nach parenteraler Gabe von Polymyxinen sind Schmerzen am Injektionsort möglich (Barnett 1964). Weiter sind diese Wirkstoffe nephrotoxisch und neurotoxisch (Kroker 2003c).

6.2.2 Bacitracin

Bacitracin ist ein verzweigtes zyklisches Dekapeptidantibiotikum (Kroker 2002a), welches von *Bacillus subtilis* (Dowling 2006b; Bond 1948) sowie von *Bacillus licheniformis* gebildet wird (Samanidou 2008). Die Grundstruktur des Bacitracins besteht aus einem aus 7 Aminosäuren gegliederten Peptidring sowie einer Seitenkette mit insgesamt 5 Aminosäuren (Pavli 2006).

Wirkungsmechanismus

Bacitracin wirkt bakterizid (Moore 2001b); je nach Konzentration des Wirkstoffes an der Infektionsstelle sowie Empfindlichkeit der Organismen kann es auch nur bakteriostatisch wirken (McEvoy 1992).

Der Wirkstoff weist einen den Glykopeptid-Antibiotika (Rosin 1998; Stahlmann 2005a) sowie β -Laktamantibiotika (Allen 2005) ähnlichen Wirkungsmechanismus auf; es hemmt die bakterielle Zellwandsynthese (Kapusnik-Uner 1995). Seine Wirkung erlangt Bacitracin durch Hemmung eines entscheidenden enzymatischen Schrittes in der Bakterienzellwand-Biosynthese, der Dephosphorylierung des C₅₅-Isoprenylpyrophosphats (Storm 1973; Samanidou 2008).

Wirkspektrum

Bacitracin wirkt gegen vielen grampositiven Bakterien (Kroker 2003c; Dowling 2006b). Die Wirksamkeit gegen gramnegativen Mikroorganismen ist gering (Kroker 2002a).

Resistenzen

Resistenzen entwickelten sich langsam (Jawetz 1961) und traten trotz der häufigen und umfangreichen Anwendung des Bacitracins sowohl in der Tier- (auch als Futterzusatzstoff) wie auch in der Humanmedizin in den letzten Jahrzehnten selten auf (Ming 2002).

In *Bacillus licheniformis* wird die Resistenz durch einen ATP-abhängigen-Transporter vermittelt. Dieser ist strukturell dem vom MDR-Gen kodierten para-Glykoprotein sehr ähnlich (Podlesek 1997). Der Transporter-Komplex besteht aus 2 hydrophoben Proteinen, BcrB und BcrC, welche wahrscheinlich den Diffusionskanal bilden, sowie 2 identischen ATP-Bindungs-Untereinheiten, BcrA (Podlesek 2000). Eine Amplifikation der Bcr-Gene in *B. licheniformis* steigert die Resistenz. Dies hat aber keinen signifikanten Einfluss auf die Bacitracin-Synthese. Die Überexpression der Gene führt jedoch zu einem reduzierten Wachstum der Keime. Es wird ein möglicher negativer Einfluss auf die Bakterienwandstruktur vermutet (Podlesek 1997). Es wurde gezeigt, dass dieses Bcr-System sowohl bei der Resistenz gegen Bacitracin (Podlesek 1995) als auch bei der Empfindlichkeit gegen Detergentien eine Rolle spielt. Die Empfindlichkeit gegenüber Detergentien könnte durch deren Bindung an BcrC mit anschließender Membrandisruption zu erklären sein (Podlesek 2000). Eine Amplifikation des BcrA-Gens führt bei *E. coli* ebenfalls zur Bacitracin-Resistenz (Cain 1993).

Bis 2008 konnten keine Kreutresistenzen mit weiteren Antibiotika nachgewiesen werden (Samanidou 2008).

Pharmakokinetik

Bacitracin wird enteral kaum absorbiert (Stahlmann 2005a; Kroker 2003c). Nach parenteraler Injektion gelangen geringe Mengen durch die Blut-Hirn-Schranke (Teng 1953c).

Der Wirkstoff wird über den Hauptmetaboliten Desamidobacitracin, welcher mikrobiologisch inaktiv ist, zu Aminosäuren sowie kleineren Peptiden metabolisiert. Die Metaboliten sind ausschliesslich mikrobiologisch inaktive Substanzen (EMA 1998i).

Die Elimination erfolgt nach oraler Verabreichung überwiegend via Fäzes sowie zu einem geringeren Teil via Harn (EMA 1998i; McEvoy 1992). Nach parenteraler Gabe hingegen wird Bacitracin hauptsächlich via Harn ausgeschieden (Jawetz 1961).

Indikationen

Bacitracin wird in Dermatika zur Anwendung bei Tieren und Menschen verwendet (Kroker 2002a; Riviere 2001) und wurde in Form von Bacitracinmethylenedisalicylat sowie Zink-Bacitracin als Futterzusatzstoff zur Wachstumsförderung bei vielen

Tierspezies eingesetzt (O'Neil 2001; Samanidou 2008; Papich 2001). Antimikrobielle Leistungsförderer sind heutzutage in der Schweiz sowie EU verboten. Seine häufigste Anwendung ist somit heute die topische Applikation (Papich 2001).

Der Wirkstoff wird oft mit anderen Antibiotika, welche ein gramnegatives Wirkspektrum aufweisen, wie z.B. Polymyxin B und Neomycin, kombiniert (Papich 2001). Zusätzlich sind Präparate erhältlich, welche die 3 Antibiotika plus Hydrocortison enthalten (Kapusnik-Uner 1995).

Kontraindikationen

Bei systemischer Anwendung ist Bacitracin wegen seiner starken Nephrotoxizität hochtoxisch (Kroker 2003c; Dowling 2006b). Aufgrund fehlender Daten sollte Bacitracin bei trächtigen und laktierenden Tieren nicht systemisch verabreicht werden (McEvoy 1992).

Unerwünschte Wirkungen

Am Injektionsort kann es selten zu Juckreiz, Brennen, Schmerzen, Induration sowie Petechien oder Entzündungen kommen (Allen 2005; Papich 2001).

Die systemische Anwendung führt zu einer hohen Nephrotoxizität-Inzidenz mit Albuminurie, Zylindrurie und Azotämie (Papich 2001). Das Auftreten von allergischen (Saryan 1998) sowie pseudoallergischen Reaktionen (Kaefer 2005) wurde beschrieben.

6.2.3 Thiostrepton

Thiostrepton ist ein Polypeptid-Antibiotikum, welches zur Klasse der natürlich vorkommenden Thiopeptidantibiotika gehört. Es wurde erstmals 1954 (Bagley 2005) aus *Streptomyces azureus* (Papich 2001; Cundliffe 1987) sowie anschliessend auch aus *Streptomyces hawaiiensis* und *Streptomyces laurentii* isoliert (Bagley 2005).

Wirkungsmechanismus

Der Wirkstoff bindet spezifisch an die bakterielle 50S-Ribosomenuntereinheit und hemmt die Proteinsynthese (Lockwood 1974; Thompson 1979). Das Antibiotikum blockiert den Zugang zur Base Adenosin an der Stelle 1067 sowie 1095 der 23S-rRNA von *E. coli* und hemmt die Initiationsfaktor-2-abhängige GTPase-Aktivität (Grunberg-Manago 1972; Lockwood 1974; Brandi 2004).

Wirkspektrum

Thiostrepton ist hauptsächlich gegen grampositive Bakterien wirksam (Hang 2006), sowie gegen gewisse gramnegative Keime (Papich 2001), welche bei Hautinfektionen vorkommen. Klinisch relevant sind besonders *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, Strepto- und Staphylokokken (Demuth 2008).

Resistenzen

Viele gramnegative Organismen sind vollständig resistent, da Thiostrepton nicht in der Lage ist, in die Bakterienzelle einzudringen. Bei grampositiven Bakterien wurden 2 Arten von Resistenzmechanismen beobachtet (Bagley 2005):

- Das Fehlen eines dem ribosomalen Protein L11 in *E. coli* entsprechenden ribosomalen Proteins (Bagley 2005) oder eine veränderte Form dieses Proteins (Spedding 1984).
- Im Thiostreptonbildner *Streptomyces azureus* ist eine vollständig von seinem eigenen Promotor gebildete RNA-Pentose-Methylase für die Resistenz verantwortlich (Cundliffe 1979a; Cundliffe 1978). Das Gen, welches diese Thiostrepton-Resistenz-Methylase kodiert, ist das *tsr*-Gen (Chiu 1996).

Pharmakokinetik

Thiostrepton wird topisch kaum absorbiert (Demuth 2008) und auch aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt keine Absorption (Papich 2001).

Indikationen

Der Wirkstoff kann klinisch nur sehr eingeschränkt angewendet werden, da Bakterienresistenzen auftreten, bevor ein therapeutischer Wirkstoffspiegel erreicht wird (Bagley 2005; Anderson 1970).

In erster Linie wird das Antibiotikum in der Dermatologie zur topischen Therapie verwendet, üblicherweise in Kombination mit anderen Antibiotika und/oder Glukokortikoiden (Papich 2001).

Bei Kleintieren wird es zur Behandlung von Analbeutelentzündungen, akuten sowie chronischen externen Otitiden, Interdigitaldermatitiden, bakteriellen Hautinfektionen und unterstützend bei seborrhoischen Dermatosen verwendet (Demuth 2008).

Kontraindikationen

Zur Behandlung von tiefen Abszessen, tief sitzenden Infektionen und Wunden, Stichwunden sowie schweren Verbrennungen ist Thiostrepton nicht geeignet (Demuth 2008).

6.2.4 Tyrothricin

Tyrothricin besteht aus einer Mischung von linearen sowie zyklischen Polypeptidantibiotika (Sweetman 2008), welche aus *Bacillus brevis* isoliert wurden (Dubos 1939). Das Antibiotikum enthält 10 bis 20% Gramicidin sowie 40 bis 60% Tyrocidin (O'Neil 2001; Hotchkiss 1941).

Der Wirkstoff besitzt eine Wirkung gegenüber grampositiven Keimen (Kroker 2002a) sowie einigen Pilzen (Kroker 2003c).

Es sind keine Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika beschrieben.

Beim Menschen wird Tyrothricin nach topischer Anwendung kaum absorbiert (Lagler 2009).

Tyrothricin ist in verschiedenen Dermatika für Tiere sowie Menschen enthalten (Kroker 2002a) und wird zur lokalen Behandlung von eitrigen Infektionen, welche durch grampositive Keime verursacht werden, gebraucht (Bachrach 1949). In der Humanmedizin wird es zur lokalen Behandlung von Infektionen sowie Entzündungen im Bereich der Mund- und Rachenhöhle angewendet. Weiter ist eine Anwendung bei akuter Entzündung der Mandeln möglich (Despons 1965).

Wegen der ausgeprägten systemischen Toxizität ist nur eine lokale, evtl. orale (nicht bei Enteritiden) Anwendung möglich, da Tyrothricin nicht resorbiert wird (Kroker 2003c).

6.3 Pleuromutiline

Die beiden Pleuromutiline Tiamulin und Valnemulin sind semi-synthetische Derivate des natürlich vorkommenden Diterpenantibiotikums Pleuromutilin (Giguère 2006; O'Neil 2001; Lobova 2004a), welches erstmals aus dem Basidiomyzet *Pleurotus mutilus* (Kavanagh 1951), heute *Clitophilus scyphoides* genannt, isoliert wurde. Tiamulin und Valnemulin sind die einzigen Pleuromutilinderivate auf dem Markt; beide Wirkstoffe werden nur in der Tiermedizin eingesetzt (Lykkeberg 2006).

6.3.1 Wirkungsmechanismus

Tiamulin und Valnemulin hemmen die Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Ribosomenuntereinheit der Bakterien (Giguère 2006; Plumb 2002). Diese Wirkstoffe sind starke Hemmer der Peptidyltransferase und interagieren mit der Domäne V der 23S-RNA. Die betroffenen Nukleotiden befinden sich alle im oder in der Nähe des Peptidyltransferase-Zentrums, wo auch andere Antibiotika wie z.B. die Makrolide Erythromycin und Carbomycin binden (Poulsen 2001).

Bei Mykoplasmen scheint die Wirkung über den gleichen ribosomalen Mechanismus wie bei Bakterien zu funktionieren (EMA 2008b).

6.3.2 Wirkspektrum

Tiamulin besitzt eine gute Wirkung gegen viele grampositive Kokken, Staphylo- und Streptokokken (einschließlich Streptokokken der D-Gruppe), sowie Mykoplasmen und Spirochäten. Mit Ausnahme von *Haemophilus* spp., gewissen *E. coli*- und *Klebsiella*-Stämmen ist die Wirkung gegen gramnegative Organismen ziemlich gering (Plumb 2002).

Valnemulin ist wirksam gegen grampositive Bakterien, inklusive *Staphylococcus* spp., *A. pyogenes* sowie gewisse Streptokokken (Gray 2000b; Giguère 2006) und besitzt eine hervorragende Wirkung gegen anaerobe Bakterien (Giguère 2006) und Mykoplasmen (EMA 2008b; Giguère 2006). Der Wirkstoff wirkt auch gegen Spirochäten (Gray 2000b) sowie Chlamydien (EMA 2008b). Gegen

Enterobacteriaceae wie *Salmonella* spp. sowie *E. coli* ist der Wirkstoff nur schwach wirksam (EMA 2008b; Demuth 2008).

6.3.3 Resistenzen

Wie bei den Makroliden tritt auch die Pleuromutilinresistenz über eine chromosomale Mutation auf. Die Entstehungsrate ist signifikant geringer als bei Tylosin. Es besteht eine einseitige Tylosin-Kreuzresistenz, d.h. dass Mykoplasmen, welche tylosinresistent sind, eine leicht erhöhte Tiamulinresistenz aufweisen, aber dass tiamulinresistente Mykoplasmen vollständig tylosinresistent sind (Giguère 2006).

Im Jahr 2006 wurde zum ersten Mal ein Gen beschrieben, das Cfr-Gen, welches eine übertragbare Pleuromutilin- und Oxazolidinon-Resistenz verleiht (Long 2006b).

6.3.4 Pharmakokinetik

Tiamulin und Valnemulin weisen nach oraler Verabreichung eine gute Absorption auf (Schlünzen 2004; EMA 2008b) und werden im Gewebe gut verteilt (Plumb 2002). Sie erreichen dort Konzentrationen, welche das Mehrfache der Serumkonzentration betragen (Giguère 2006).

Die Wirkstoffe werden in der Leber metabolisiert (Boxall 2000; Demuth 2008) und hauptsächlich über die Fäzes sowie zu einem kleinen Teil über den Harn ausgeschieden (EMA 2008b; Demuth 2008).

6.3.5 Indikationen

Tiamulin und Valnemulin werden in der Veterinärmedizin eingesetzt, um Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bei Schweinen und Geflügel, sowie die enzootische Pneumonie bei Schweinen zu behandeln (Long 2006a). Pleuromutiline, wie das Valnemulin, werden zur Zeit (2008) in der Humanmedizin nicht eingesetzt (EMA 2008b), wobei der Wirkstoff aber zur Behandlung von isolierten Fällen von Mykoplasmen-Infektionen, welche gegenüber den üblichen Antibiotika resistent waren, bei immunsupprimierten Patienten angewendet wurde (Heilmann 2001).

Tiamulin wurde als Futtermittelzusatz zur Erhöhung der Gewichtszunahme angewendet (Giguère 2006). Zu beachten ist, dass antimikrobielle Leistungsförderer in der Schweiz sowie EU verboten sind.

6.3.6 Kontraindikationen

Ionophore

Tiamulin und Valnemulin sollten nicht an Tieren verabreicht werden, welche Zugang zu Futter haben, welches Polyether-Ionophore enthält wie z.B. Monensin, Lasalocid, Narasin oder Salinomycin, da unerwünschte Wirkungen auftreten können (Giguère 2006; Allen 2005; Plumb 2002). Folgen sind Muskelschwäche, Paraplegie (Kroger 1999b), schwere Wachstumsdepression, Ataxie, Paralyse und Tod der Tiere (Miller 1986b).

Schweine bestimmter Rassen

Hauptsächlich in den skandinavischen Ländern sind nach der Anwendung des Valnemulins unerwünschte Wirkungen aufgetreten. Diese scheinen v.a. auf Kreuzungstiere der Dänischen und/oder Schwedischen Landrasse sowie Kreuzungstiere dieser Rassen beschränkt zu sein; deshalb sollte die Behandlung dieser Rassen unter extremer Sorgfalt erfolgen (Demuth 2008).

Pferd

Pleuromutiline sollten wegen der potentiellen Gefahr einer Störung der Mikroflora im Dickdarm sowie Prädisposition für eine Enterocolitis nicht an Pferde verabreicht werden (Giguère 2006).

Intravenöse Verabreichung an Kälbern

Tiamulin sollte nicht i.v. an Kälbern verabreicht werden, da schwere neurologische und toxische Nebenwirkungen oder Tod auftreten können (Ziv 1983a).

Schweine über 110 kg / Legehennen / Kaninchen

Tiamulin sollte nicht an Schweine, welche über 250 Pfund (ca. 113,5 kg) schwer sind (Plumb 2002), sowie Legehennen, deren Eier zum Verzehr gelangen, verabreicht werden (Lüders 1999).

Valnemulin sollte nicht an Kaninchen verabreicht werden, da toxische Wirkungen möglich sind (Demuth 2008).

6.4 Fusidinsäure

Fusidinsäure ist ein Steroidantibiotikum (Dowling 2006c), welches aus den Pilzen *Fusidium coccineum* (O'Neil 2001) sowie *Mucor ramannianus* (Vanderhaeghe 1965) isoliert wurde und zu den Fusidinen gehört (Dowling 2006). Es handelt sich um den einzigen therapeutisch angewendeten Vertreter aus der Gruppe der Steroidantibiotika (Rosin 1998) und er kam erstmals in den 1960er Jahren in der Klinik zum Einsatz (Godtfredsen 1962c).

Der Wirkstoff interferiert mit der Proteinbiosynthese (Rosin 1998) durch Hemmung der Elongationsfaktor-G-Funktionen (Bodley 1969; Dowling 2006) und verhindert somit die Elongation der wachsenden Polypeptidkette (Chopra 1976).

Fusidinsäure weist primär eine bakteriostatische Wirkung auf (Rosin 1998) und ist wirksam gegen ein breites Spektrum von grampositiven Organismen (Liao 2003).

In der Humanmedizin wird das Antibiotikum vermehrt bei Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staph. aureus* eingesetzt (Whitby 1999). In der Tiermedizin wird Fusidinsäure zur Behandlung von Haut-, Augen- und Ohreninfektionen angewendet (Kober 1977; Kroker 2003c; Dowling 2006c).

6.5 Nitrofurane

Nitrofurane wurden ursprünglich aus dem Furfural, einem landwirtschaftlichen Nebenprodukt der Maiskolben und Haferhülsen, gewonnen. Sie bestehen aus einem Furanring mit variablen Seitenketten an der 2. Position des Ringes. Die essentielle Struktur, welche für die Wirkung entscheidend ist, ist die Nitrogruppe an der Position 5 (Kroker 2002a; Fulford 1961). Die Seitenkette an der Stelle 2 des Furanringes ist essentiell für die Toxizität, die physiologische Wirkung sowie den daraus resultierenden klinischen Nutzen (St Omer 1978; Fulford 1961). Über 3'500 Nitrofurane wurden bereits synthetisiert und nur eine Handvoll ist für die Veterinärmedizin nützlich (Papich 2001). In dieser Dissertation wurden folgende Derivate beschrieben: Nitrofurazon, Nitrofurantoin, Furazolidon, Nifurpirinol und Nifurtoinol.

6.5.1 Wirkungsmechanismus

Nitrofurane sind Prodrugs, welche nach der Aktivierung durch spezifische Enzyme eine Toxizität gegenüber Mikroorganismen aufweisen (Hof 1986). Durch die Reduktion der 5-Nitrogruppe durch bakterielle Nitroreduktasen werden reaktive Metaboliten gebildet, welche die Mikroorganismen durch Chromosomenbrüche schädigen. Ausserdem bestehen Interaktionen mit dem Zitronensäurezyklus, der Protein-, DNA- und RNA-Synthese. Die Überführung der Nitrofurane durch Redox-Reaktionen erfolgt auch durch Enzymsysteme der Säugertierzellen, wobei u.a. die Xanthin-Oxidase, NADPH-Cytochrom-C-Reduktase, Aldehydoxidase und Succinat-Dehydrogenase beteiligt sind. Die dadurch entstehenden reaktiven Metaboliten werden als Ursache für die mutagene Wirkung der Nitrofurane angesehen. Weiter sind für toxische Wirkungen der Verbrauch von Reduktionsäquivalenten, die Hemmung der DNA- und Proteinsynthese sowie die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies verantwortlich (Kroker 2003c). Bakterien weisen eine höhere Nitroreduktaseaktivität als Säugerzellen auf und sind deshalb empfindlicher (Kroker 2002a).

6.5.2 Wirkspektrum

Nitrofurane wirken gegen sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien. Sie werden primär zur Bekämpfung gramnegativer Keime angewendet; weiter auch als Antimykotika sowie Antiprotozoika (Allen 1993a; Allen 2005).

6.5.3 Pharmakokinetik

Im Allgemeinen werden Nitrofurane schlecht vom Gastrointestinaltrakt absorbiert (Fulford 1961); die gleichzeitige Futterverabreichung verbessert die Absorption (Papich 2001). Im Körper werden sie gut verteilt, erreichen jedoch keine hohe Konzentrationen (Papich 2001). Sie werden im Gewebe schnell zersetzt (Fulford 1961) und über die Nieren eliminiert (Paul 1960).

6.5.4 Indikationen

Die toxischen und chemischen Eigenschaften der Nitrofurane schränken die Einsatzmöglichkeiten als systemische Antiinfektiva ein. Nitrofurane werden in der Regel lokal und nur selten systemisch eingesetzt (Allen 1993a). In der Tiermedizin werden Nitrofurane heute v.a. in topischen Präparaten für Augen, Ohren, Schleimhäute und Haut verwendet (Papich 2001). Diese Wirkstoffe weisen zwar auch einen klinischen Nutzen bei der Behandlung von Darm- und Harntraktinfektionen auf, aber ihre Karzinogenität führte in verschiedenen Ländern zum Anwendungsverbot bei Tieren, welche der Lebensmittelgewinnung dienen (Dowling 2006c).

6.5.5 Genotoxizität

Nitrofurane besitzen kanzerogene (Kroker 2003c) und mutagene Eigenschaften (Beek 1985). Obwohl Bakterien eine höhere Nitroreduktaseaktivität als Säugerzellen besitzen, können auch in eukaryontischen Zellen (durch reduktive metabolische Aktivierung von Nitrofuranen über unterschiedliche Oxidoreduktasen) genotoxische Wirkungen ausgelöst werden (Kroker 2002a). Gemäss Studien mit 2-Nitrobenzofuranen und 2-Nitronaphthofuranen ist die Präsenz des NO₂-Substituenten essentiell für die Genotoxizität (Hofnung 2002).

7 Resultate

7.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Auf der Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich (<http://www.vetpharm.unizh.ch>) sind die Daten zur klinischen Pharmakologie und Toxikologie abrufbar. Innerhalb der Rubrik CliniPharm/CliniTox können folgende Teilbereiche ausgewählt werden: Tierarzneimittelkompendium, Veterinärprodukte, Pharmacovigilance, Wirkstoffdatenbank, Toxikologie/Giftpflanzen, Informationen zum Projekt und externe Links. Durch das Anwählen des Links "Wirkstoffdaten" gelangt der Benutzer auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank. Diese kann auch direkt unter <http://www.clinipharm.ch> erreicht werden.



Abbildung 11 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm

Der Anwender kann auf der Hauptseite durch verschiedene Suchfunktionen Informationen über einen gewünschten Wirkstoff finden. Ist der Wirkstoffname bekannt, kann dieser direkt ins Feld "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. In der Datenbank sind sowohl Synonyme als auch die Namen der häufigsten Monopräparate eingegeben worden; dies ermöglicht dem Benutzer durch verschiedene Begriffe zu dem entsprechenden Wirkstoff zu gelangen.

Eine weitere Möglichkeit bieten die "Fertigen Listen", in denen die Wirkstoffe alphabetisch oder anhand der Wirkstoffklassen aufgeteilt sind. Falls der Anwender nach einer spezifischen Indikation, Spezies, Alter und Geschlecht des Patienten, Applikationsart oder einer bestimmten Wirkstoffklasse sucht, so steht ihm die "Multi-parametrische Suche" zur Verfügung.

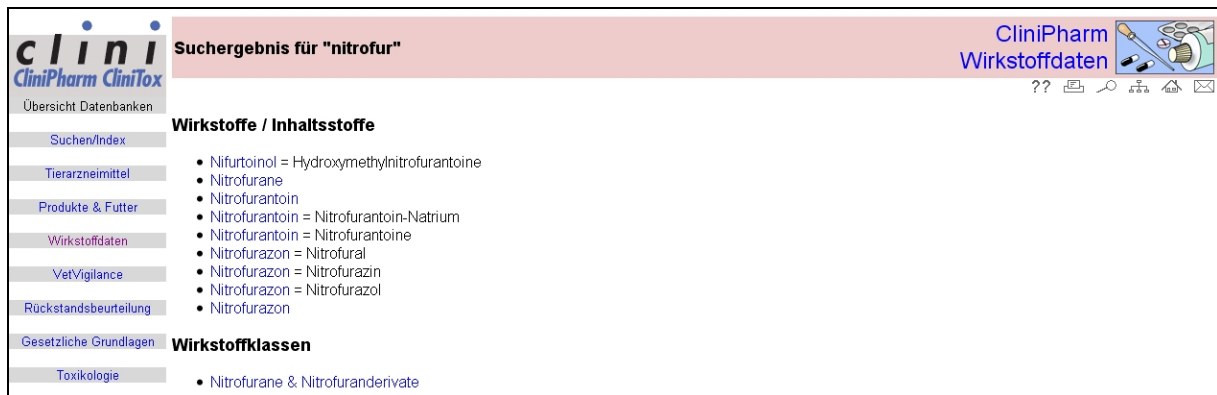
7.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Der Wirkstoffname oder ein Teil davon kann im Datenfeld „Wirkstoff suchen“ eingegeben werden. Wird nur ein Teil des Wirkstoffnamens eingegeben und das Feld „Suchen“ angeklickt, erscheinen alle Wirkstoffe, welche diesen Wortteil enthalten. In folgendem Beispiel wird nach dem Wirkstoff Nitrofurantoin gesucht und nur der Wortteil „nitrofur“ eingegeben (Abbildung 12).

The screenshot shows the CliniPharm website interface. At the top, there is a header with the logo 'clini CliniPharm CliniTox' and the website address 'www.clinipharma.ch'. Below the header, there is a navigation menu on the left with links like 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futter', 'Wirkstoffdaten', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Hilfe'. The main content area is divided into two columns. The left column is titled 'Fertige Listen' and contains a list of links: 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit Fachinformationen', 'Neueinträge Fachinformationen', 'Pharmakokinetiksimulation', 'Liste der Wirkstoffklassen', 'Nachweiszeiten Pferd', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Rückstandsbeurteilung', 'Verbotene Wirkstoffe', 'Neu zugelassene Wirkstoffe', and 'Masseinheiten / Umrechnungen'. The right column is titled 'Suchfunktionen' and contains a search bar with the text 'nitrofur' and a 'Suchen' button. Below the search bar, there is a section for 'Multiparametrische Suche' with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Therapeutische Einteilung' dropdown menu is set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen' and the 'Spezies' dropdown menu is set to 'Säuger, Haustiere'. At the bottom of the page, there is a footer with the copyright notice '©2009 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 12 Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von "nitrofur"

Es erscheinen folgende Substanzen: Nifurtoinol = Hydroxymethylnitrofurantoin, Nitrofurane, Nitrofurantoin = Nitrofurantoin, Nitrofurazon = Nitrofur = Nitrofurazin = Nitrofurazol und Nitrofurazon (Abbildung 13).



clini
CliniPharm CliniTox

Suchergebnis für "nitrofur"

CliniPharm
Wirkstoffdaten

Übersicht Datenbanken

Suchen/Index

Tierarzneimittel

Produkte & Futter

Wirkstoffdaten

VetVigilance

Rückstandsbeurteilung

Gesetzliche Grundlagen

Toxikologie

Wirkstoffe / Inhaltsstoffe

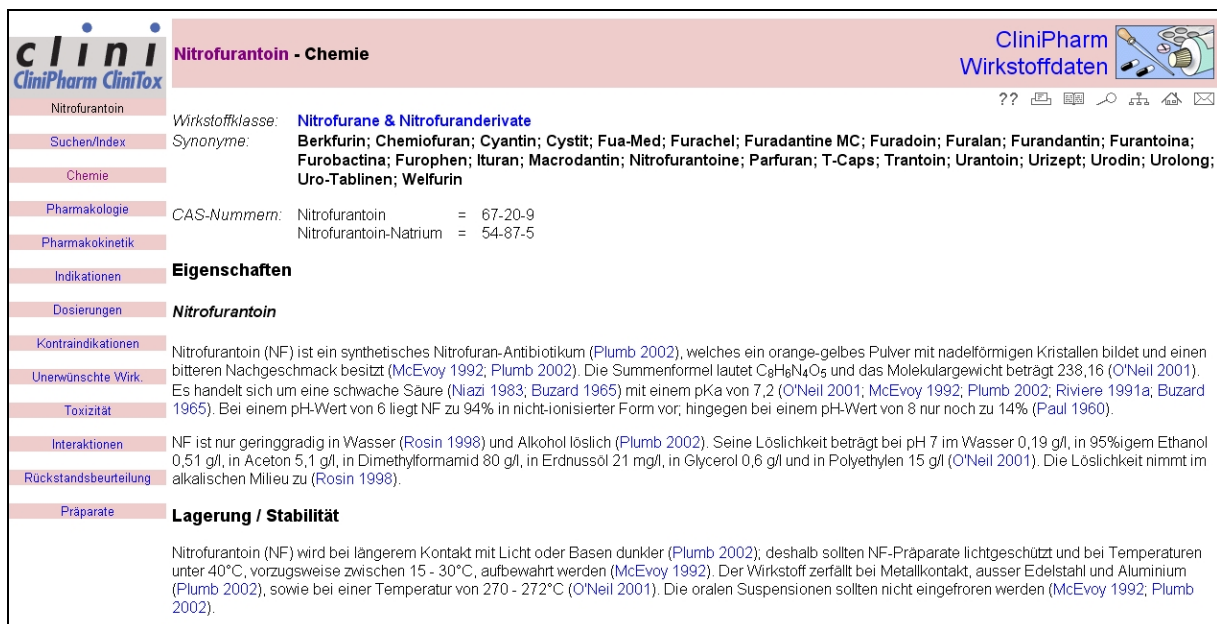
- Nifurtoinol = Hydroxymethylnitrofurantoin
- Nitrofurane
- Nitrofurantoin
- Nitrofurantoin = Nitrofurantoin-Natrium
- Nitrofurantoin = Nitrofurantoin
- Nitrofurazon = Nitrofurazol
- Nitrofurazon = Nitrofurazin
- Nitrofurazon = Nitrofurazol
- Nitrofurazon

Wirkstoffklassen

- Nitrofurane & Nitrofuranderivate

Abbildung 13 Suchergebnisse nach der Eingabe von "nitrofur"

Durch Anklicken des gesuchten Wirkstoffes Nitrofurantoin wird man direkt mit der Hauptseite des Wirkstoffeintrages Nitrofurantoin verbunden (Abbildung 14).



clini
CliniPharm CliniTox

Nitrofurantoin - Chemie

CliniPharm
Wirkstoffdaten

Nitrofurantoin

Suchen/Index

Chemie

Pharmakologie

Pharmakokinetik

Indikationen

Dosierungen

Kontraindikationen

Unerwünschte Wirk.

Toxizität

Interaktionen

Rückstandsbeurteilung

Präparate

Wirkstoffklasse: Nitrofurane & Nitrofuranderivate

Synonyme: Berkfurin; Chemiofuran; Cyantin; Cystit; Fua-Med; Furachel; Furadantine MC; Furadoin; Furalan; Furandantin; Furantoina; Furobactina; Furophen; Ituran; Macrofantin; Nitrofurantoin; Parfuran; T-Caps; Trantoin; Urantoin; Urizept; Urocin; Urolong; Uro-Tablinen; Welfurin

CAS-Nummern: Nitrofurantoin = 67-20-9
Nitrofurantoin-Natrium = 54-87-5

Eigenschaften

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin (NF) ist ein synthetisches Nitrofuran-Antibiotikum (Plumb 2002), welches ein orange-gelbes Pulver mit nadelförmigen Kristallen bildet und einen bitteren Nachgeschmack besitzt (McEvoy 1992; Plumb 2002). Die Summenformel lautet $C_8H_6N_4O_5$ und das Molekulargewicht beträgt 238,16 (O'Neil 2001). Es handelt sich um eine schwache Säure (Niaz 1983; Buzard 1965) mit einem pKa von 7,2 (O'Neil 2001; McEvoy 1992; Plumb 2002; Riviere 1991a; Buzard 1965). Bei einem pH-Wert von 6 liegt NF zu 94% in nicht-ionisierter Form vor, hingegen bei einem pH-Wert von 8 nur noch zu 14% (Paul 1960).

NF ist nur geringgradig in Wasser (Rosin 1998) und Alkohol löslich (Plumb 2002). Seine Löslichkeit beträgt bei pH 7 im Wasser 0,19 g/l, in 95%igem Ethanol 0,51 g/l, in Aceton 5,1 g/l, in Dimethylformamid 80 g/l, in Erdnussöl 21 mg/l, in Glycerol 0,6 g/l und in Polyethylen 15 g/l (O'Neil 2001). Die Löslichkeit nimmt im alkalischen Milieu zu (Rosin 1998).

Lagerung / Stabilität

Nitrofurantoin (NF) wird bei längerem Kontakt mit Licht oder Basen dunkler (Plumb 2002); deshalb sollten NF-Präparate lichtgeschützt und bei Temperaturen unter 40°C, vorzugsweise zwischen 15 - 30°C, aufbewahrt werden (McEvoy 1992). Der Wirkstoff zerfällt bei Metallkontakt, ausser Edelstahl und Aluminium (Plumb 2002), sowie bei einer Temperatur von 270 - 272°C (O'Neil 2001). Die oralen Suspensionen sollten nicht eingefroren werden (McEvoy 1992; Plumb 2002).

Abbildung 14 Erste Seite des Wirkstoffeintrages Nitrofurantoin

7.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Der Link "Wirkstoffliste alphabetisch" ermöglicht es dem Anwender, in einer alphabetischen Auflistung die gesuchte Substanz zu finden. Die Anfangsbuchstabe des gewünschten Wirkstoffes oder die gesamte Liste können angewählt werden.



Abbildung 15 Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe

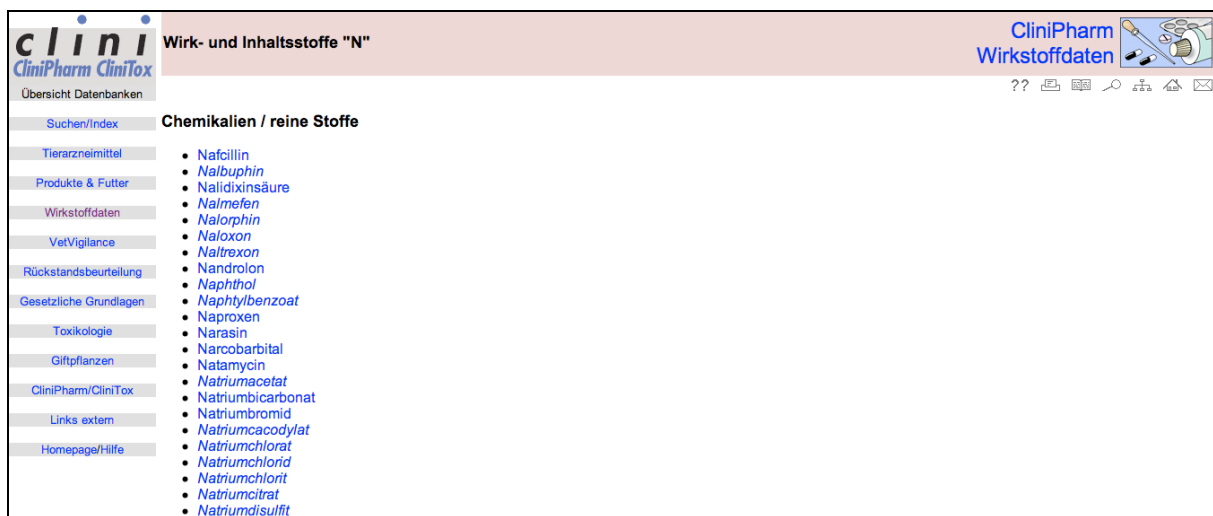
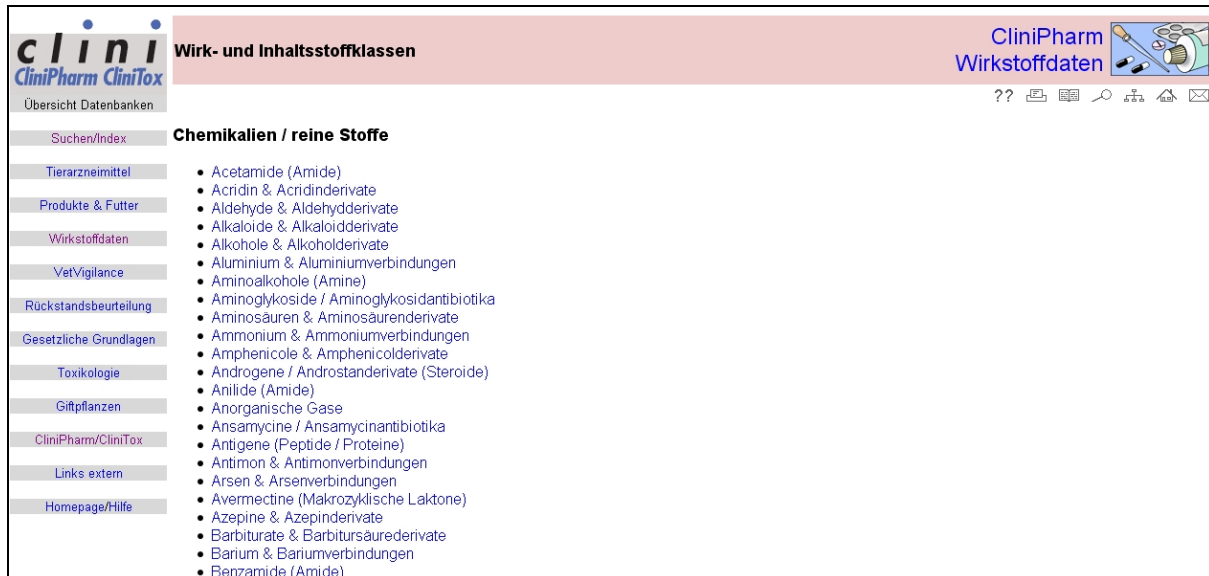


Abbildung 16 Wirk- und Inhaltsstoffe mit der Anfangsbuchstabe „N“

7.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Bei einer bekannten Wirkstoffklasse kann in der Rubrik “Fertige Listen” die Suche mittels des Links “Liste der Wirkstoffklassen” erfolgen. Erhalten werden dann die Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge (*Abbildung 17*). Durch Anklicken der gewünschten Wirkstoffklasse werden alle dazugehörigen Substanzen aufgeführt.



clini
CliniPharm CliniTox
Übersicht Datenbanken

Wirk- und Inhaltsstoffklassen

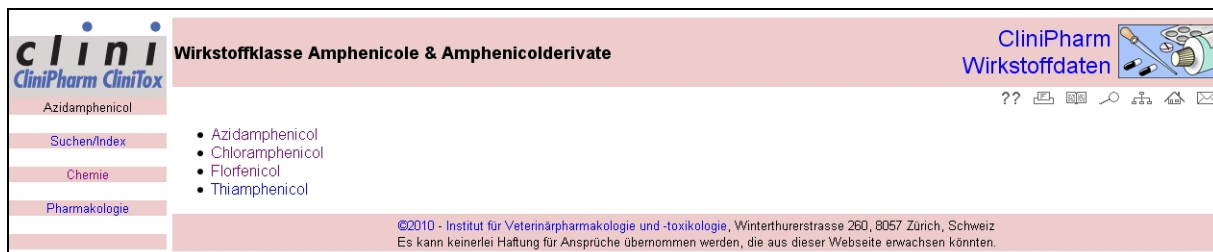
CliniPharm Wirkstoffdaten

Suchen/Index

Chemikalien / reine Stoffe

- Acetamide (Amide)
- Acridin & Acridinderivate
- Aldehyde & Aldehydderivate
- Alkaloide & Alkaloidderivate
- Alkohole & Alkoholderivate
- Aluminium & Aluminiumverbindungen
- Aminoalkohole (Amine)
- Aminoglykoside / Aminoglykosidantibiotika
- Aminosäuren & Aminosäurenderivate
- Ammonium & Ammoniumverbindungen
- Amphenicole & Amphenicolderivate
- Androgene / Androstanderivate (Steroide)
- Anilide (Amide)
- Anorganische Gase
- Ansamycine / Ansamycinantibiotika
- Antigene (Peptide / Proteine)
- Antimon & Antimonverbindungen
- Arsen & Arsenverbindungen
- Avermectine (Makrozyklische Laktone)
- Azepine & Azepinderivate
- Barbiturate & Barbitursäurederivate
- Barium & Bariumverbindungen
- Benzamide (Amide)

Abbildung 17 Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge



clini
CliniPharm CliniTox

Wirkstoffklasse Amphenicole & Amphenicolderivate

CliniPharm Wirkstoffdaten

Azidamphenicol

- Azidamphenicol
- Chloramphenicol
- Florfenicol
- Thiamphenicol

Suchen/Index

Chemie

Pharmakologie

©2010 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 18 Liste der Substanzen in der Wirkstoffklasse “Amphenicole & Amphenicolderivate”

7.1.4 Multiparametrische Suche

Die multiparametrische Suchfunktion ermöglicht dem Anwender ein schnelles Auffinden der Wirkstoffe nach bestimmten vorgegebenen Kriterien. Diese können einzeln oder in Kombination definiert werden:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

Therapeutische Einteilung

Die in der vorliegenden Dissertation bearbeiteten Wirkstoffe sind der therapeutischen Gruppe "Antibiotika – bakterielle Infektionen" zugeteilt.

Die Wirkstoffe wurden anhand der Indikationen folgenden Rubriken zugeordnet:

- Bewegungsapparat – Gelenke
- Abdomen / Abdominalhöhle
- Gastrointestinaltrakt – Darm
- Gastrointestinaltrakt – Magen
- Gastrointestinaltrakt – Maulhöhle & Oesophagus
- Genitaltrakt und Keimdrüsen
- Mastitis (Gesäuge- & Euterentzündung)
- Haut / Krallen / Klauen / Hufe
- Leber und Pankreas
- Nieren und Harntrakt
- Respirationstrakt – obere Atemwege
- Respirationstrakt – untere Atemwege
- Septikämie
- Sinnesorgane – Augen
- Sinnesorgane – Ohren
- Zentralnervensystem / Meningen

Die Substanzen, welche eine kokzidiostatische Wirkung besitzen, wurden zudem den entsprechenden Protozoenarten der verschiedenen Spezies zugeordnet.

Spezies

Die Suche nach einem Wirkstoff kann auf verschiedene Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen und Marder, Skunk, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildcaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

Bei dieser Dissertation wurden die folgenden Tierarten berücksichtigt:

- Katze
- Hund
- Pferd
- Rind
- Schwein
- Schaf
- Ziege
- Kamelide
- Fische

Alter

Es kann zwischen neonatalen Tieren, Jungtieren und adulten Tieren unterschieden werden.

Geschlecht

Es kann nach dem weiblichen oder männlichen Geschlecht gesucht werden. Das Geschlecht ist bei den in dieser Dissertation berücksichtigten Daten jedoch nur von untergeordneter Bedeutung. Ausnahmen bilden die Wirkstoffe mit Indikationen und Dosierungsangaben betreffend des weiblichen oder männlichen Genitaltraktes, sowie des Euters.

Applikationsart

Die bearbeiteten Substanzen können nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan
- intrauterin
- intramammär
- konjunktival
- topisch

Wirkstoffklasse

Die Wirkstoffklasse kann auch als Suchparameter gewählt werden. Die bearbeiteten Substanzen wurden folgenden Klassen zugeordnet:

- Amphenicole und Amphenicolderivate
- Polypeptidantibiotika
- Pleuromutiline
- Nitrofurane und Nitrofuranderivate

7.2 Anwendungsbeispiele

7.2.1 Fall 1

Signalement

Betrieb mit Absetzferkeln, männlich und weiblich

Fragestellung

In einem Abferkelbetrieb mit 100 Tieren sind 8 Absetzferkel 1 Woche nach dem Absetzen an Colenterotoxämie gestorben, wobei die bestentwickelten Ferkel betroffen waren. Bei 14 weiteren Ferkeln konnten folgende Symptome beobachtet werden: ein unsicherer Gang, Taumeln bis hin zu Lähmungserscheinungen, Schreckhaftigkeit, Ödeme im Kopfbereich sowie an den Augenlidern, Durchfall und unkoordinierte Zuckungen einzelner Muskeln. Fieber war nicht vorhanden. Der Tierarzt öffnet die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (<http://www.clinipharm.ch>) und sucht einen Wirkstoff mittels der multiparametrischen Suche, welcher für bakterielle Infektionen im Darm von Schweinen wirksam ist.

The screenshot displays the CliniPharm Wirkstoffdaten website. The header includes the logo, website URL (www.clinipharm.ch), ISSN (1662-7717), and a link to the Impressum. The main navigation menu on the left lists various sections: Übersicht Datenbanken, Fertige Listen, Suchfunktionen, Wichtige Hinweise, and a footer with copyright information (©2009 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz).

The **Fertige Listen** section on the left contains links to:

- Wirkstoffliste alphabetisch
- Wirkstoffe mit Fachinformationen
- Neueinträge Fachinformationen
- Pharmakokinetiksimulation
- Liste der Wirkstoffklassen
- Nachweiszeiten Pferd
- Gesetzliche Grundlagen
- Rückstandsbeurteilung
- Verbotene Wirkstoffe
- Neu zugelassene Wirkstoffe
- Masseinheiten / Umrechnungen

The **Suchfunktionen** section on the right includes:

- Wirkstoff suchen**: A search bar with a "Suchen" button.
- Multiparametrische Suche**: A section with checkboxes for:
 - ☒ Therapeutische Einteilung (Antibiotika - Bakterielle Infektionen)
 - ☒ Spezies (Säuger: Haustiere)
 - ☐ Alter
 - ☐ Geschlecht
 - ☐ Applikationsart
 - ☐ Wirkstoffklasse
- Buttons: "Suchen" and "Löschen".
- Text: "Suchfunktionen mittels JAVA-Script (Client)".

The **Wichtige Hinweise** section on the left contains:

- Wirkstoffname in *Kursivschrift*: noch keine Fachinformationen abrufbar!
- Datenbestand: Status CliniPharm

Abbildung 19 Anwendung der multiparametrischen Suche

Anschliessend wird eine weitere Auswahl erhalten und der Tierarzt kann aus verschiedenen Rubriken unter Antibiotika – Bakterielle Infektionen “Gastrointestinaltrakt - Darm“, bei der Spezies “Schwein“ auswählen.

clini
CliniPharm CliniTox
Übersicht Datenbanken

Suchkriterien

Bakterielle Infektionen
Suchen/Index
Tierarzneimittel: Gastrointestinaltrakt - Darm
Produkte & Futter
Wirkstoffdaten
VetVigilance
Rückstandsbeurteilung
Gesetzliche Grundlagen
Toxikologie
Giftpflanzen
CliniPharm/CliniTox
Links extern
Homepage/Hilfe

Tierspezies
Schwein
Suchen Löschen

©2010 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

CliniPharm Wirkstoffdaten

Abbildung 20 Suchkriterien

Nun erscheinen verschiedene Wirkstoffe, die für diese Indikation beim Schwein zur Verfügung stehen.

clini
CliniPharm CliniTox
Übersicht Datenbanken

Suchergebnis

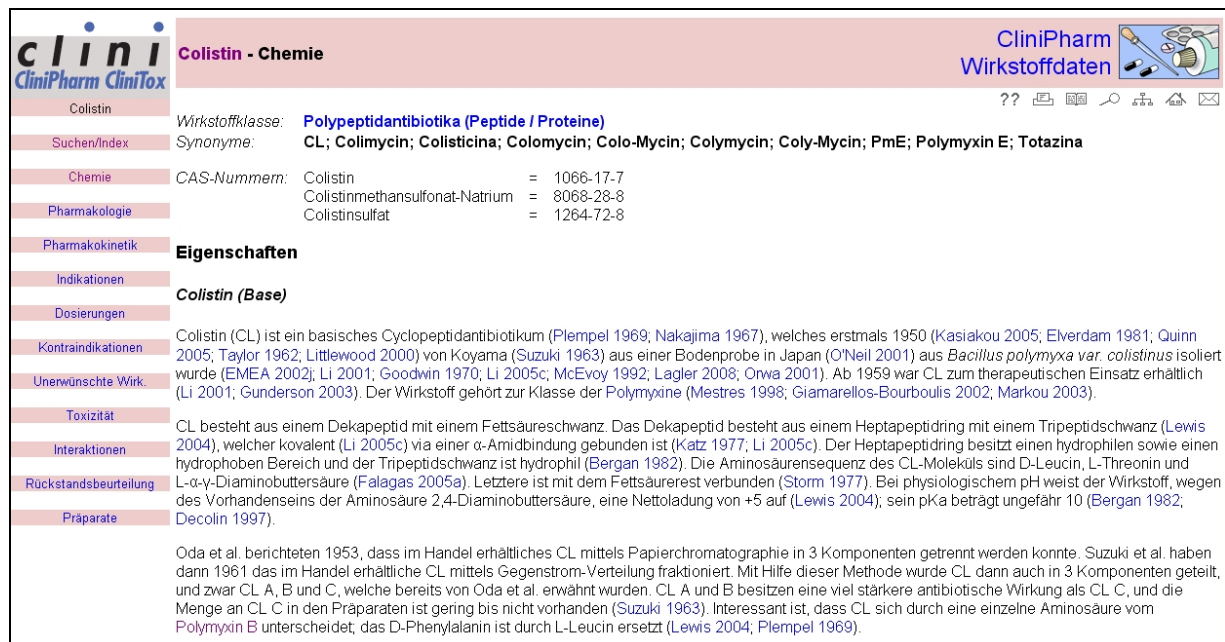
Gefundene Einträge

- Amoxicillin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Ampicillin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Bacitracin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Baquiloprim
- Cefquinom (zugelassene Tierarzneimittel)
- Ceftiofur (zugelassene Tierarzneimittel)
- Chloramphenicol (zugelassene Tierarzneimittel)
- Chlortetracyclin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Ciprofloxacin
- Colistin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Danofloxacin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Difloxacin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Enrofloxacin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Formosulfathiazol (zugelassene Tierarzneimittel)
- Kitasamycin
- Lincomycin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Nitrofurazon (zugelassene Tierarzneimittel)
- Norfloxacin
- Phthalylsulfathiazol (zugelassene Tierarzneimittel)
- Rolitetracyclin
- Succinylsulfathiazol
- Sulfachlorpyridazin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Sulfadiazin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Sulfadimethoxin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Sulfadimidin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Sulfadoxin (zugelassene Tierarzneimittel)
- Sulfaethoxypyridazin

CliniPharm Wirkstoffdaten

Abbildung 21 Auswahl der möglichen Substanzen

Der Tierarzt entscheidet sich für Colistin und klickt auf den Link, um genauere Informationen über diesen Wirkstoff zu erhalten.



Colistin - Chemie

Colistin

Suchen/Index

Chemie

Pharmakologie

Pharmakokinetik

Indikationen

Dosierungen

Kontraindikationen

Unerwünschte Wirk.

Toxizität

Interaktionen

Rückstandsbeurteilung

Präparate

Wirkstoffklasse: Polypeptidantibiotika (Peptide / Proteine)

Synonyme: CL; Colimycin; Colisticina; Colomycin; Colo-Mycin; Colymycin; Coly-Mycin; PmE; Polymyxin E; Totazina

CAS-Nummern: Colistin = 1066-17-7
Colistinmethansulfonat-Natrium = 8068-28-8
Colistinsulfat = 1264-72-8

Eigenschaften

Colistin (Base)

Colistin (CL) ist ein basisches Cyclopeptidantibiotikum (Plempel 1969; Nakajima 1967), welches erstmals 1950 (Kasiakou 2005; Elverdam 1981; Quinn 2005; Taylor 1962; Littlewood 2000) von Koyama (Suzuki 1963) aus einer Bodenprobe in Japan (O'Neil 2001) aus *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* isoliert wurde (EMEA 2002; Li 2001; Goodwin 1970; Li 2005c; McEvoy 1992; Lagler 2008; Orwa 2001). Ab 1959 war CL zum therapeutischen Einsatz erhältlich (Li 2001; Gunderson 2003). Der Wirkstoff gehört zur Klasse der Polymyxine (Mestres 1998; Giamarellos-Bourboulis 2002; Markou 2003).

CL besteht aus einem Dekapeptid mit einem Fettsäureschwanz. Das Dekapeptid besteht aus einem Heptapeptidring mit einem Tripeptidschwanz (Lewis 2004), welcher kovalent (Li 2005c) via einer α -Amidbindung gebunden ist (Katz 1977; Li 2005c). Der Heptapeptidring besitzt einen hydrophilen sowie einen hydrophoben Bereich und der Tripeptidschwanz ist hydrophil (Bergan 1982). Die Aminosäuresequenz des CL-Moleküls sind D-Leucin, L-Threonin und L- α -Diaminobuttersäure (Falagas 2005a). Letztere ist mit dem Fettsäurerest verbunden (Storm 1977). Bei physiologischem pH weist der Wirkstoff, wegen des Vorhandenseins der Aminosäure 2,4-Diaminobuttersäure, eine Nettoladung von +5 auf (Lewis 2004); sein pKa beträgt ungefähr 10 (Bergan 1982; Decolin 1997).

Oda et al. berichteten 1953, dass im Handel erhältliches CL mittels Papierchromatographie in 3 Komponenten getrennt werden konnte. Suzuki et al. haben dann 1961 das im Handel erhältliche CL mittels Gegenstrom-Verteilung fraktioniert. Mit Hilfe dieser Methode wurde CL dann auch in 3 Komponenten geteilt, und zwar CL A, B und C, welche bereits von Oda et al. erwähnt wurden. CL A und B besitzen eine viel stärkere antibiotische Wirkung als CL C, und die Menge an CL C in den Präparaten ist gering bis nicht vorhanden (Suzuki 1963). Interessant ist, dass CL sich durch eine einzelne Aminosäure vom Polymyxin B unterscheidet, das D-Phenylalanin ist durch L-Leucin ersetzt (Lewis 2004; Plempel 1969).

Abbildung 22 Erste Seite des Wirkstoffeintrages Colistin

Für weitere Informationen bezüglich der Anwendung wählt der Tierarzt die Rubrik "Indikationen". Eine Indikation des Colistins sind Darminfektionen verursacht durch *E. coli*. Weiter kann er unter der Rubrik "Dosierungen" die empfohlene Dosis eingesehen werden:

Schwein (Jungtier) - Colistinsulfat	
intramuskulär	<ul style="list-style-type: none"> - 2,5 mg/kg alle 12 h (Lin 2005a) - 3 mg/kg alle 24 h (Kroker 1999b) - 3 mg/kg alle 24 h für 5 - 7 Tage (Kroker 2003c) - 2,5 mg/kg einer 2,5%iger Colistinsulfat-Lösung 2 x täglich für 3 Tage (Lin 2005a)
Schwein - Colistin	
oral	<ul style="list-style-type: none"> - 5 mg/kg (Plonait 2001e) - 120 mg/kg Futter (Plonait 2001e) - 100 - 200 mg/kg Trockenfutter (Plonait 2001c)
Schwein - Colistinsulfat	
intramuskulär	<ul style="list-style-type: none"> - 3 mg/kg alle 24 h (Kroker 1999b) - 3 mg/kg alle 24 h für 5 - 7 Tage (Kroker 2003c)
oral	<ul style="list-style-type: none"> - 2,5 mg/kg alle 12 h (Kroker 1999b) - 6 mg/kg/Tag für 6 - 10 Tage (Demuth 2008) - 2,5 mg/kg alle 12 h für 5 - 7 Tage (Kroker 2003c)

Abbildung 23 Die Rubrik „Dosierungen“ des Wirkstoffes Colistin

Durch klicken auf den Link „Präparate“, erhält der Tierarzt alle in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimitteln mit diesem Wirkstoff.



The screenshot shows the CliniPharm website interface. The top navigation bar includes the CliniPharm logo, the title "Colistin - Präparate", and a link to "CliniPharm Wirkstoffdaten". Below the navigation bar, the main content area is titled "Tierarzneimittel (Schweiz)". On the left, a sidebar lists various categories: Suchen/Index, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, Dosierungen, Kontraindikationen, Unerwünschte Wirk., Toxizität, Interaktionen, Rückstandsbeurteilung, and Präparate. The "Präparate" category is selected, displaying a list of Colistin preparations under the heading "Kombinationspräparate".

Kategorie	Präparate
Monopräparate	<ul style="list-style-type: none"> B-COL 500 ad us. vet., Arzneimittelvormischung Coligel ad us. vet.^[A], Gel
Kombinationspräparate	<ul style="list-style-type: none"> Mastimyxin® ad us. vet., Injektionslösung Medivet Poly 500 ad us. vet., Arzneimittelvormischung ufamed Colistin 250 ad us. vet., Arzneimittelvormischung ufamed Colistin 500 ad us. vet., Arzneimittelvormischung VITAL COLISTIN 125 ad us. vet., Arzneimittelvormischung VITAL COLISTIN 2500 ad us. vet., Arzneimittelvormischung VITAL COLISTIN 500 ad us. vet., Arzneimittelvormischung

Abbildung 24 Liste der Präparate mit dem Wirkstoff Colistin

7.2.2 Fall 2

Signalement

Hund, Mischling, männlich, kastriert, 5 Jahre

Anamnese und klinische Untersuchung

Der Besitzer stellt seinen Hund wegen Apathie sowie Schmerzen im Kopf- und Halsbereich vor. Bei der klinischen Untersuchung können Halsbiegeschmerzen, Kopfnervenausfälle und Fieber festgestellt werden. Eine massive Invasion von neutrophilen Granulozyten im Liquor cerebrospinalis ist vorhanden. Der Tierarzt stellt die Verdachtsdiagnose einer bakteriellen Meningitis.

Dem Tierarzt ist bekannt, dass Chloramphenicol die Blut-Hirn-Schranke gut durchdringen kann und möchte nun überprüfen, ob dieser Wirkstoff für eine Therapie geeignet ist.

Er öffnet die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (<http://www.clinipharm.ch>) und gibt den Begriff „Chloram“ ein (*Abbildung 25*).

The screenshot shows the Clinipharm website interface. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the website address 'www.clinipharm.ch', the ISSN '1662-7717', and a link to 'Impressum'. The main content area is divided into several sections:

- Suchen/Index**: A list of links for searching and indexing.
- Fertige Listen**: A list of pre-defined lists, including 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit Fachinformationen', 'Neueinträge Fachinformationen', 'Pharmakokinetiksimulation', 'Liste der Wirkstoffklassen', 'Nachweiszeiten Pferd', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Rückstandsbeurteilung', 'Verbotene Wirkstoffe', 'Neu zugelassene Wirkstoffe', and 'Masseinheiten / Umrechnungen'.
- Wichtige Hinweise**: A section with important notes, stating 'Wirkstoffname in Kursivschrift: noch keine Fachinformationen abrufbar!' and 'Datenbestand: Status CliniPharm'.
- Suchfunktionen**: A section for searching functions, including a search bar with 'Chloram' entered and a 'Suchen' button. Below this is a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Therapeutische Einteilung' dropdown is set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen' and the 'Spezies' dropdown is set to 'Säuger: Haustiere'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons at the bottom of this section.

The footer contains copyright information: '©2009 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer: 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 25 Eingabe des Wirkstoffes Chloramphenicol auf der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank

Das Suchergebnis mit dem Begriff „Chloram“ ergibt 3 Wirkstoffe: Chloramin, Chloramin T und Chloramphenicol (Abbildung 26).

The screenshot shows the CliniPharm CliniTox search results for the term "chloram". The interface includes a sidebar with navigation links such as "Suchen/Index", "Tierarzneimittel", "Produkte & Futter", "Wirkstoffdaten", "VetVigilance", "Rückstandsbeurteilung", "Gesetzliche Grundlagen", "Toxikologie", "Giftpflanzen", and "CliniPharm/CliniTox". The main content area is titled "Suchergebnis für 'chloram'" and lists "Wirkstoffe / Inhaltsstoffe". The results include:

- Chloramin
- Chloramin = Chloramine
- Chloramin = Chloraminum
- Chloramin = Monochloramin
- Chloramin = Monochloramine
- Chloramin T
- Chloramin T = Chloramine T
- Chloramin T = Chloraminum
- Chloramin T = Tosylchloramid-Natrium
- Chloramphenicol = Chloramex
- Chloramphenicol
- Chloramphenicol = Chloramphenicol Base
- Chloramphenicol = Chloramphenicolnatriumsuccinat
- Chloramphenicol = Chloramphenicolpalmitat
- Chloramphenicol = Chloramphenicolpantothenat
- Chloramphenicol = Chloramphenicolum

Abbildung 26 Resultat der Suche mit dem Begriff „Chloram“

Durch das Anklicken des Wirkstoffes Chloramphenicol wird die Hauptseite des Eintrages zu diesem Thema geöffnet (Abbildung 27). Auf der linken Seite sind alle anwählbaren Rubriken ersichtlich, welche abrufbar sind (z.B. Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen etc.).

The screenshot shows the main page for Chloramphenicol in the CliniPharm CliniTox database. The page is titled "Chloramphenicol - Chemie". The left sidebar contains navigation links for "Chloramphenicol", "Suchen/Index", "Chemie", "Pharmakologie", "Pharmakokinetik", "Indikationen", "Dosierungen", "Kontraindikationen", "Unerwünschte Wirk.", "Toxizität", "Interaktionen", "Rückstandsbeurteilung", and "Präparate". The main content area provides detailed information about Chloramphenicol, including its classification, synonyms, CAS numbers, and properties.

Wirkstoffklasse: Amphenicol & Amphenicolderivate
Synonyme: Amphicol; CAM; Chloramex; Chloramphenicolum; Chlorasol; Chloricol; Chlorocid; Chloromycetin; Chloroptic; CM; Enicol; Fenicol; Veticol; Chloramphenicol Base

CAS-Nummern:

Chloramphenicol	=	56-75-7
Chloramphenicolnatriumsuccinat	=	982-57-0
Chloramphenicolpalmitat	=	530-43-8
Chloramphenicolpantothenat	=	52993-97-2

Eigenschaften

Chloramphenicol (Base)

Chloramphenicol (CAM), früher Chloromycetin genannt (Welch 1951; Smadel 1949; Ehrlich 1947), wurde 1947 (Wongtavatchai 2004; Shaw 1992; Plempel 1969; Watson 1991b) von Paul R. Burkholder, Universität Yale, aus *Streptomyces venezuelae* isoliert, welches aus einer Bodenprobe aus El Valle (Caracas) stammte (Plempel 1969). 1971 wurde das CAM auch aus dem im Boden lebenden Aktinomyzeten *Streptosporangium viridogriseum* var. *konfluense* von Tamura et al. isoliert, gefolgt von Price et al. (1981), die den Wirkstoff aus der Meerschnecke *Lunatia heros* (Mondschncke) isolierten (Wongtavatchai 2004). Seit 1950 wird der Wirkstoff nur noch synthetisch hergestellt (Plumb 2002; Stahlmann 2005a; Papich 2001; Schwarz 2004; Plempel 1969).

Das Molekulargewicht des CAM beträgt 323,13 und die Summenformel lautet $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (O'Neil 2001). Es handelt sich um feine, weiss bis grau-gelbliche, nadelförmige oder länglich-flache Kristalle, welche einen bitteren Geschmack aufweisen (Plumb 2002; Stahlmann 2005a; Papich 2001; Gruhitz 1949; Jones 1957b); der pKa beträgt 5,5 (McEvoy 1992; Plumb 2002). Die Wasserlöslichkeit ist mit 2,5 mg/ml schlecht (Watson 1991b; McEvoy 1992); im Alkohol hingegen ist CAM gut löslich (Watson 1991b; McEvoy 1992; Plumb 2002; George 1977), wie zum Beispiel im Ethanol mit einer Löslichkeit von 400 mg/ml (Watson 1991b). In pflanzlichen Ölen ist CAM unlöslich und im Serum oder Harn gleich schlecht löslich wie in Wasser. In neutralen und sauren Lösungen bleibt es stabil (Jones 1957b; Gruhitz 1949).

Abbildung 27 Hauptseite des Wirkstoffes Chloramphenicol

Der Tierarzt möchte nun sicher sein, dass Chloramphenicol durch die Blut-Hirn-Schranke gelangt und wählt den Link „Pharmakokinetik“ mit den Angaben über die Verteilung (*Abbildung 28*). Dort steht, dass ausreichend hohe Chloramphenicol-Konzentrationen in den meisten Geweben, inklusive ZNS erreicht werden.

clini CliniPharm CliniTox	Verteilung
Chloramphenicol	<p>CAM kann therapeutische Wirkspiegel an Orten erreichen, welche für andere Antibiotika nicht erreichbar sind (Dowling 2006a). Durch seinen nicht-ionisierten Zustand und seine grosse Lipophilie, welche das Durchdringen der Lipiddoppelmembran gut ermöglichen (Papich 2001), dringt das Chloramphenicol (CAM) schnell in verschiedene Körpergewebe ein. Nach oraler Verabreichung erscheint es in den meisten Geweben innert 15 Minuten bis 1 Stunde (Mercer 1980). Das Verteilungsgleichgewicht, nach der intravenösen Injektion von 22 mg/kg CAM, wird bei Hund, Ziege und Pony innert weniger als 30 Minuten erreicht (Davis 1972b). Beim Hund ist das CAM, nach oraler Gabe, innert 1,5 Stunden in fast allen Körpergeweben verteilt (Jones 1957b). Ausreichend hohe Konzentrationen werden in den meisten Geweben erreicht, inklusive Augen, ZNS, Herz, Lungen, Prostata, Speichel, Leber und Milz. Höchste Werte werden in Leber, Nieren (Plumb 2002; Anonymous 2003b) und Galle (Jones 1957b; Mercer 1980) gefunden. Muskelkonzentrationen sind meist gleich hoch wie die Plasmakonzentrationen (Sisodia 1980). CAM diffundiert zudem leicht in die Pleural- und Aszites-Flüssigkeit (Anonymous 2003b; Dowling 2006a), und ist sowohl in der intrazellulären wie auch extrazellulären Flüssigkeit nachweisbar (Mercer 1980). Die erreichten Konzentrationen im Gewebe sind meist höher als die Plasmakonzentration (Clark 1978a) und der Wirkstoff bleibt noch in verschiedenen Geweben und Flüssigkeiten messbar, wenn er im Plasma nicht mehr nachweisbar ist (Watson 1991b). Diese Tatsache ist in der Therapie von Vorteil, da auch wenn die Serumkonzentration abnimmt, Gewebekonzentrationen hoch bleiben und damit längere Behandlungsintervalle ohne Wirkungseinbusse möglich sind (Knight 1981). Bei kranken Tieren können CAM-Rückstände 2 bis 3-mal länger persistieren als bei gesunden Tieren (Knight 1981). 5 Tage nach einer i.m. Injektion beim Kalb findet man die höchsten Rückstände an der Injektionsstelle und im Muskelgewebe allgemein. Es werden unterschiedliche CAM-Mengen an den verschiedenen Injektionsstellen beobachtet, aufgrund einer unregelmässigen Verteilung am Injektionsgebiet (Korsrud 1987).</p>
Suchen/Index	
Chemie	
Pharmakologie	
Pharmakokinetik	
Indikationen	
Dosierungen	
Kontraindikationen	
Unerwünschte Wirk.	
Toxizität	
Interaktionen	
Rückstandsbeurteilung	
Präparate	<p>In einer Studie wurde an Kälber 20 mg/kg CAM i.v. verabreicht; 2 Stunden danach wurde die höchste Konzentration im Harn (280 µg/ml) und die Zweit höchste in der Galle (28 µg/ml) gemessen. Gehirn, Plasma, Blut, Skelettmuskulatur und Herz wiesen vergleichbare Konzentrationen auf (7,9 - 9,9 µg/ml). Die Cerebrospinalflüssigkeit und die Nieren wiesen tiefere Werte, aber immer noch höhere als diejenigen in der Milz, Fett, Leber und Lunge, auf (Sisodia 1973a).</p>

Abbildung 28 Rubrik „Pharmakokinetik“ des Wirkstoffes Chloramphenicol

Nun möchte der Tierarzt Informationen über die Dosierung von Chloramphenicol beim Hund und wählt dazu den Link „Dosierungen“ (*Abbildung 29*).

clini CliniPharm CliniTox		
Chloramphenicol	<p>oral</p>	<p>Infektionen mit Rickettsien</p> <p>- 25 - 50 mg/kg alle 8 h für 7 Tage (Greene 1998a)</p> <p>Lokale Weichteilinfektionen</p> <p>- 25 - 50 mg/kg alle 8 h für 7 Tage (Greene 1998a)</p> <p>Pneumonie / Pleuropneumonie</p> <p>- 30 - 50 mg/kg alle 8 - 12 h für mindestens 3 Tage bzw. bis nach dem Verschwinden der klinischen Symptome (i.d.R. 7 Tage) (Demuth 2008)</p> <p>Systemische Infektionen / Septikämie</p> <p>- 50 mg/kg alle 6 - 8 h für 3 - 5 Tage (Greene 1998a)</p> <p>- 30 - 50 mg/kg alle 8 - 12 h für mindestens 3 Tage bzw. bis nach dem Verschwinden der klinischen Symptome (i.d.R. 7 Tage) (Demuth 2008)</p> <p>Meningitis</p> <p>- 30 - 50 mg/kg alle 8 - 12 h für mindestens 3 Tage bzw. bis nach dem Verschwinden der klinischen Symptome (i.d.R. 7 Tage) (Demuth 2008)</p> <p>Rocky-Mountain-Fleckfieber</p> <p>- 15 - 20 mg/kg alle 8 h für 14 - 21 Tage (Plumb 2002)</p>
Suchen/Index		
Chemie		
Pharmakologie		
Pharmakokinetik		
Indikationen		
Dosierungen		
Kontraindikationen		
Unerwünschte Wirk.		
Toxizität		
Interaktionen		
Rückstandsbeurteilung		
Präparate		

Abbildung 29 Rubrik „Dosierungen“ des Wirkstoffes Chloramphenicol

In dieser Rubrik können Informationen über die Dosierung sowie den Applikationsweg gefunden werden.

8 Diskussion

8.1 CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computerunterstütztes Informations- und Beratungssystem für die Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis. Durch die vorliegende Dissertation konnte die bestehende Datenbank mit den Wirkstoffgruppen Amphenicole, Polypeptidantibiotika, Pleuromutiline, Nitrofurane sowie der Fusidinsäure erweitert werden.

8.2 Zielpublikum

Die frei zugänglichen Informationen des Projektes CliniPharm/CliniTox ermöglichen der praktizierenden Tierärztin/dem praktizierendem Tierarzt einen raschen Zugriff auf relevante pharmakologische Daten sowie eine Entscheidungshilfe für die Pharmakotherapie und Toxikologie. Tierbesitzerinnen und Tierbesitzer, welche Informationen über die Behandlung ihres Tieres erhalten möchten, benutzen immer häufiger die Datenbank. Unter <http://www.vetpharm.uzh.ch> beziehungsweise <http://www.clinipharm.ch> ist die Datenbank jederzeit und ortsungebunden abrufbar.

8.3 Vorteile von CliniPharm/CliniTox

Die Datenbank bietet gegenüber den konventionellen Informationssystemen, wie Publikationen, Fachbücher oder Kongresse, folgende Vorteile:

- Die computergestützten Suchfunktionen ermöglichen eine schnelle und gezielte Suche.
- Eine übersichtliche und einfache Bedienung erlaubt es dem Anwender schnell die gewünschten Informationen aufzufinden.
- Die Informationen in der Datenbank werden laufend geändert, ergänzt und aktualisiert.
- Die Informationen können über das Internet jederzeit und ortsunabhängig von allen interessierten Personen abgerufen werden.
- Verschiedene Links sind in der Datenbank eingefügt und ermöglichen so den Zugriff zu weiteren Informationssystemen.

8.4 Relevanz von CliniPharm/CliniTox

Die Änderung der Tierarzneimittelverordnung (TAMV) vom 18. August 2004 führte zu einer gesetzlichen Regelung der Umwidmung von zugelassenen Arzneimitteln. Diese Umwidmungsregeln ermöglichen den Einsatz von Wirkstoffen welche einerseits für eine andere nicht zugelassene Tierart sind und andererseits die Verwendung von zugelassenen Humanarzneimitteln in der Veterinärmedizin. Die Wirkstoffdatenbank bildet somit eine wichtige Informationsquelle (Therapiemöglichkeiten, Dosierungen und mögliche Nebenwirkungen) für den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten.

Zudem wird die Datenbank bei der Ausbildung der Veterinärstudenten als Lehrmittel eingesetzt. Da das Internet als Informations- und Arbeitsmedium immer wichtiger ist, wird es wahrscheinlich weiter zu einer steigenden Anzahl an Zugriffen auf diese Datenbank kommen.

Glossar

Browser:	Software, welche HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Microsoft Internet Explorer und Mozilla Firefox.
Datenbank:	Sammlung strukturierter Daten
Formatierungs-Tags:	Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
Homepage:	Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.
HTML:	<i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.
HTML-Dokument:	Dokument im HTML-Format
Hypertext:	Ein Text, welcher Links zu einem anderen Text oder digitalen Informationen enthält. Ein Hypertext ist interaktiv und ermöglicht durch Klicken auf Wörter oder Bilder Zugang zu weiteren Informationen.
Internet:	Internet ist die Kurzbezeichnung für Interconnected Network und stellt einen Zusammenschluss von vielen internationalen Computernetzwerken dar.
Link:	Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält.
Netzwerk:	Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet.

- Paradox:** Software zur Erstellung einer Datenbank, in welcher die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens erstelltes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML- oder ein Word-Dokument erzeugt.
- WWW:** World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Der Benutzer benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf Dokumente zugreifen zu können.

9 Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

Abd El-Aty AM, Abo el-Sooud K & Goudah AM (2001)

Pharmacodisposition of thiamphenicol in rabbits.
DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr 108(9), pp 393-396

Abdennebi EH, Sawchuk RJ & Stowe CM (1994b)

Thiamphenicol pharmacokinetics in beef and dairy cattle.
J Vet Pharmacol Ther 17(5), pp 365-368

Adams HR & Dixit BN (1970a)

Prolongation of pentobarbital anesthesia by chloramphenicol in dogs and cats.
J Am Vet Med Assoc 156(7), pp 902-905

Adams PE, Varma KJ, Powers TE & Lamendola JF (1987b)

Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in male veal calves given repeated doses.
Am J Vet Res 48(12), pp 1725-1732

Aerne A (2006)

Sulfonamide und Diaminopyrimidinderivate in der Veterinärmedizin:
Eine klinisch-pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im
Arzneimittelinformationssystem CliniPharm.
Vet Med Diss, Zürich (CH); 60 pp, 2006

Al-Khayyat AA & Aronson AL (1973a)

Pharmacologic and toxicologic studies with the polymyxins. II. Comparative pharmacologic studies of the sulfate and methanesulfonate salts of polymyxin B and colistin in dogs.
Chemotherapy (Basel) 19(2), pp 82-97

Allen DG, Pringle JK & Smith D (1993a)

Handbook of Veterinary Drugs.
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 678 pp

Allen DG, Dowling PM & Smith DA (2005)

Handbook of Veterinary Drugs.
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 3. Edition, 1111 pp

Anderson B, Hodgkin DC & Viswamitra MA (1970)

The structure of thioestrepton.
Nature 225(5229), pp 233-235

Anonymous (2003b)

Chloramphenicol Veterinary-Systemic.
J Vet Pharmacol Ther 26 Suppl 2, pp 74-80

Appelgren LE, Eberhardson B, Martin K & Slanina P (1982)

The distribution and fate of ¹⁴C-chloramphenicol in the new-born pig.
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 51(4), pp 345-350

Aslan V, Maden M, Erganis O, Birdane FM & Corlu M (2002)

Clinical efficacy of florfenicol in the treatment of calf respiratory tract infections.
Vet Q 24(1), pp 103-110

Bachrach A (1949)

Tyrothricin-benzyl benzoate in canine dermatosis.
J Am Vet Med Assoc 114(862), pp 27-29

Bagley MC, Dale JW, Meritt EA & Xiong X (2005)

Thiopeptide antibiotics.
Chem Rev 105(2), pp 685-714

Barnett M, Bushby SR & Wilkinson S (1964)

Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins.
Br J Pharmacol Chemother 23, pp 552-574

Beek WM & Aerts MM (1985)

Determination of furazolidone residues in eggs by HPLC followed by confirmation with a diode-array UV/Vis detector.
Z Lebensm Unters Forsch 180(3), pp 211-214

Bengoechea JA & Skurnik M (2000)

Temperature-regulated efflux pump/potassium antiporter system mediates resistance to cationic antimicrobial peptides in Yersinia.
Mol Microbiol 37(1), pp 67-80

Bodley JW, Zieve FJ, Lin L & Zieve ST (1969)

Formation of the ribosome-G factor-GDP complex in the presence of fusidic acid.
Biochem Biophys Res Commun 37(3), pp 437-443

Bond GC, Vanderbrook MJ, Wiley JL & Nook MA (1948)

Oral administration of bacitracin.

Proc Soc Exp Biol Med 68(2), pp 395-400

Boxall AB, Oakes D, Ripley P & Watts CD (2000)

The application of predictive models in the environmental risk assessment of ECONOR.

Chemosphere 40(7), pp 775-781

Brandi L, Marzi S, fabbretti A, Fleischer C, Hill WE et al (2004)

The translation initiation functions of IF2: targets for thiostrepton inhibition.

J Mol Biol 335(4), pp 881-894

Brownlee G, Bushby SR & Short EI (1952)

The chemotherapy and pharmacology of the polymyxins.

Br J Pharmacol Chemother 7(1), pp 170-188

Büchel A (2004)

Glukokortikoide, Mineralokortikoide, ACTH, Chondroprotektiva und Dimethylsulfoxid in der veterinärmedizinischen Pharmakotherapie: eine klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe unter Aufarbeitung der Ergebnisse in einem computerunterstützten Informationssystem (CliniPharm).

Vet Med Diss, Zürich (CH); 47 pp, 2004

Cain BD, Norton PJ, Eubanks W, Nick HS & Allen CM (1993)

Amplification of the bacA gene confers bacitracin resistance to Escherichia coli.

J Bacteriol 175(12), pp 3784-3789

Caprile KA & Short CR (1987)

Pharmacologic considerations in drug therapy in foals.

Vet Clin North Am Equine Pract 3, pp 123-144

Castells G, Intorre L, Franquelo C, Cristòfol C, Pérez B et al. (1998)

Pharmacokinetics of thiamphenicol in dogs.

Am J Vet Res 59(11), pp 1473-1475

Castells G, Prats C, El Korchy G, Pérez B, Arboix M et al. (1999)

Thiamphenicol disposition in pigs.

Res Vet Sci 66(3), pp 219-222

Cattabeni F & Gazzaniga A (1974)

Identification of thiamphenicol excretion products in rat urine using gas-chromatography-mass-spectrometry.

Postgrad Med J 50 Suppl 5, pp 23-27

Chiu ML, Folcher M, Griffin P, Holt T, Klatt T et al (1996)

Characterization of the covalent binding of thiostrepton to a thiostrepton-induced protein from *Streptomyces lividans*.

Biochemistry 35(7), pp 2332-2341

Clark CH (1978a)

Clinical uses of chloramphenicol.

Mod Vet Pract 59(12), pp 889-894

Clark CH (1978b)

Chloramphenicol dosage.

Mod Vet Pract 59(10), pp 749-754

Cundliffe E (1978)

Mechanism of resistance to thiostrepton in the producing-organism *Streptomyces azureus*.

Nature 272(5656), pp 792-795

Cundliffe E & Thompson J (1979a)

Ribose methylation and resistance to thiostrepton.

Nature 278(5707), pp 859-861

Cundliffe E (1987)

On the nature of antibiotic binding sites in ribosomes.

Biochimie 69(8), pp 863-869

Demuth DC & Müntener CR (2008/2009)

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz.

Tierarzneim-Kompend Schweiz 8, pp 1-776

Despons JL (1965)

Treatment of acute angina with the combination of formaldehyde with tyrothricine.

Sem Ther 41(1), pp 33-34

Dowling PM (2006)

Chloramphenicol, Thiamphenicol, and Florfenicol.

In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine (S Giguère, JF Prescott, ID Baggot, RD Walker & PM Dowling, eds)
Blackwell Publishing, Ames, Iowa (USA), 4. Edition, pp 241-248

Dowling PM (2006b)

Peptide Antibiotics: Polymyxins, Glycopeptides, and Bacitracin.

In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine (S Giguère, JF Prescott, ID Baggot, RD Walker & PM Dowling, eds)
Blackwell Publishing, Ames, Iowa (USA), 4. Edition, pp 171-178

Dowling PM (2006c)

Miscellaneous Antimicrobials: Ionophores, Nitrofurans, Nitroimidazoles, Rifamycins, Oxazolidinones, and Others.

In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine (S Giguère, JF Prescott, ID Baggot, RD Walker & PM Dowling, eds)
Blackwell Publishing, Ames, Iowa (USA), 4. Edition, pp 285-300

Dubos RJ (1939)

Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: I. Preparation of the agent. Its activity in vitro.
J Exp Med 70(1), pp 1-10

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (1992)

Thiamphenicol – Summary Report (1).
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (1997k)

Thiamphenicol – Summary Report (2).
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (1998i)

Bacitracin – Summary Report (1).
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (1999q)

Florfenicol – Summary Report (1).
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (2000o)

Florfenicol (extension to fish) – Summary Report (5).
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (2008)

Econor – European Public Assessment Report (EPAR): Scientific Discussion (V-C-042 revision 11).

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

Evans ME, Feola DJ & Rapp RP (1999a)

Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria.

Ann Pharmacother 33(9), pp 960-967

Falagas ME & Kasiakou SK (2005a)

Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections.

Clin Infect Dis 40(9), pp 1333-1341

Firkin FC & Linnane AW (1968)

Differential effects of chloramphenicol on the growth and respiration of mammalian cells.

Biochem Biophys Res Commun 32(3), pp 398-402

Folkesson A, Haagensen JA, Zampaloni C, Sternberg C & Molin S (2008)

Biofilm induced tolerance towards antimicrobial peptides.

PLoS ONE 3(4), e1891

Frimmer M (1986)

Pharmakologie und Toxikologie; Ein Lehrbuch für Veterinärmediziner und Naturwissenschaftler.

Schattauer Verlag, Stuttgart (D), 432 pp

Fuglesang J & Bergan T (1982)

Chloramphenicol and thiamphenicol.

Antibiot Chemother 31, pp 1-21

Fulford JF (1961)

The nitrofurans in veterinary medicine.

J S Afr Med Assoc 32, pp 387-396

Giguère S (2006)

Lincosamides, Pleuromutilins, and Streptogramins.

In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine (S Giguère, JF Prescott, ID Baggot, RD Walker & PM Dowling, eds), Blackwell Publishing, Ames, Iowa (USA), 4. Edition: pp 179-190

Giorgi M, Romani M, Bagliacca M & Mengozzi G (2000b)

Determination of thiamphenicol residues in albumin and yolk of hen eggs.
J Vet Pharmacol Ther 23(6), pp 397-399

Godtfredsen W, Roholt K & Tybring L (1962c)

Fucidin: a new orally active antibiotic.
Lancet 1(7236), pp 928-931

Graham R, Palmer D, Pratt BC & Hart CA (1988)

In vitro activity of florphenicol.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 7(5), pp 691-694

Gray A (2000b)

Suspected adverse reactions to valnemulin in pigs.
Vet Rec 147(13), pp 372

Gronwall R, Brown MP, Meritt AM & Stone HW (1986)

Body fluid concentrations and pharmacokinetics of chloramphenicol given to mares intravenously or by repeated gavage.
Am J Vet Res 47(12), pp 2591-2595

Gross DR, Kitzman JV & Adams HR (1979)

Cardiovascular effects of intravenous administration of propylene glycol and of oxytetracycline in propylene glycol in calves.
Am J Vet Res 40(6), pp 783-791

Grunberg-Manago M, Dondon J & Graffe M (1972)

Inhibition by thiostrepton of the IF-2-dependent ribosomal GTPase.
FEBS Lett 22(2), pp 217-221

Halbmayer E (2004)

Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Pferden.
Schattauer GmbH, Stuttgart (D), 2. Edition, 151 pp

Hancock RE & Chapple DS (1999)

Peptide antibiotics.
Antimicrob Agents Chemother 43(6), pp 1317-1323

Hang PC & Honek JF (2005)

Electronic structure calculations on the thiazole-containing antibiotic thiostrepton: molecular mechanics, semi-empirical and ab initio analyses.

Bioorg Med Chem Lett 15(5), pp 1471-1474

Heilmann C, Jensen L, Jensen JS, Lundstrom K & Windsor D (2001)

Treatment of resistant mycoplasma infection in immunocompromised patients with a new pleuromutilin antibiotic.

J Infect 43(4), pp 234-238

Helander IM, Kilpeläinen I & Vaara M (1994)

Increased substitution of phosphate groups in lipopolysaccharides and lipid A of the polymyxin-resistant pmrA mutants of Salmonella typhimurium: a ³¹P-NMR study.

Mol Microbiol 11(3), pp 481-487

Hird JF & Knifton A (1986)

Chloramphenicol in veterinary medicine.

Vet Rec 119(10), pp 248-250

Hof H, Ströder J, Buisson JP & Royer R (1986)

Effect of different nitroheterocyclic compounds on aerobic, microaerophilic, and anaerobic bacteria.

Antimicrob Agents Chemother 30(5), pp 679-683

Hofnung M, Quillardet P, Michel V & Touati E (2002)

Genotoxicity of 2-nitro-7-methoxy-naphtho(2,1-b)furan (R7000): a case study with some considerations on nitrofurantoin and nifuroxazide.

Res Microbiol 153(7), pp 427-434

Hotchkiss RD & Dubois R (1941)

The isolation of bactericidal substances from cultures of Bacillus brevis.

J Biol Chem 141(1), pp 155-162

Howard JL (1993)

Table of Common Drugs: Approximate Doses.

In: Current Veterinary Therapy: food Animal Practice (JL Howard, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 3. Edition, pp 930-933

Jawetz E (1961)

Polymyxin, Colistin and Bacitracin.

Pediatr Clin North Am 8(4), pp 1057-1071

Jud R (2005)

Klinisch-pharmakologische Evaluation der ZNS wirksamen Wirkstoffe Teil 2 und ihre Einbindung in ein computerunterstütztes Therapie-Entscheidungshilfesystem.

Vet Med Diss, Zürich (CH); 58 pp, 2005

Kaefer V & Resch K (2005)

Antiphlogistika und Immuntherapeutika.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, F Hofmann & K Starke, eds) Urban & Fischer, München (D), 9. Edition: pp 363-399

Kapusnik-Uner JE, Sande MA & Chambers HF (1995)

Antimicrobial Agents: Tetracyclines, Chloramphenicol, Erythromycin, and Miscellaneous Antibacterial Agents.

In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (JG Hardman & LE Limbird, eds), McGraw-Hill, New York, 9. Edition: pp 1123-1153

Kavanagh F, Hervey A & Robbins WJ (1951)

Antibiotic Substances From Basidiomycetes: VIII. Pleurotus Multilus (Fr.) Sacc. And Pleurotus Pascekerianus Pilat.

Proc Natl Acad Sci USA 37(9), pp 570-574

Kober U (1977)

Application possibilities of the staphylocidal antibiotic Fucidine (fusidic acid) in small animal practice.

Berl Munch Tierarztl Wochenschr 90(20), pp 401-402

Kroker R (1999b)

Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey, Berlin (D), pp 211-246

Kroker R, Scherkl R & Ungemach FR (2002a)

Chemotherapie bakterieller Infektionen.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W Löscher, eds.)

Enke Verlag, Stuttgart 2(14), pp 535-389

Kroker R (2003c)

Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH, Berlin (D), 6. Edition, pp 208-247

Kündig M (2006)

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome Nervensystem in der Veterinärmedizin: eine klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe sowie Aufarbeitung und Integration der Ergebnisse im Arzneimittelinformationssystem Clinipharm.

Vet Med Diss, Zürich (CH); 62 pp, 2006

Lagler M, Elène C, Erdogan S & Schwander P (2009)

Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Documed AG, Basel (CH), 30. Edition: 4710 pp

Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL & Coulthard K (2001)

In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis.

Antimicrob Agents Chemother 45(3), pp 781-785

Li JZ, Fung KF, Chen ZL, Zeng ZL & Zhang J (2002)

Tissue pharmacokinetics of florfenicol in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Eur J Drug Metab Pharmacokinet 27(4), pp 265-271

Liao YM, Chiu CF, Ho MW & Hsueh CT (2003)

Fusidic acid-induced leucopenia and thrombocytopenia.

J Chin Med Assoc 66(7), pp 429-432

Lobova D, Smola J & Cizek A (2004a)

Decreased susceptibility to tiamulin and valnemulin among Czech isolates of *Brachyspira hyodysenteriae*.

J Med Microbiol 53(Pt 4), pp 287-291

Lockwood AH, Sarkar P, Maitra U, Brot N & Weissbach H (1974)

Effect of thiostrepton on polypeptide chain initiation in *Escherichia coli*.

J Biol Chem 249(18), pp 5831-5834

Long KS, Hansen LH, Jakobsen L & Vester B (2006a)

Interaction of pleuromutilin derivatives with the ribosomal peptidyl transferase center.

Antimicrob Agents Chemother 50(4), pp 1458-1462

Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S & Vester B (2006b)

The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics.

Antimicrob Agents Chemother 50(7), pp 2500-2505

Lüders H & Löscher W (1999)

Anhang 4: Tabellarische Zusammenfassung von Geflügeltherapeutika.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds), Parey, Berlin (D), 4. Edition: pp 417-421

Lykkeberg AK, Cornett C, Halling-Sorensen B & Hansen SH (2006)

Isolation and structural elucidation of tiamulin metabolites formed in liver microsomes of pigs.

J Pharm Biomed Anal 42(2), pp 223-231

Mann PH & Bjotvedt G (1964)

Evaluation of Colistin in the Treatment of Respiratory Infections in Dogs.

Can J Comp Med Vet Sci 28(9), pp 222-223

McEvoy GK (1992)

AHFS Drug Information.

American Society of Hospital Pharmacists Inc, Bethesda (USA), 2363 pp

McKellar QA & Varma KJ (1996)

Pharmacokinetics and tolerance of florfenicol in Equidae.

Equine Vet J 28(3), pp 209-213

Mengozi G, Intorre L, Bertini S, Giorgi M, Secchiari PL et al. (2002)

A comparative kinetic study of thiamphenicol in pre-ruminant lambs and calves.

Res Vet Sci 73(3), pp 291-295

Miller DJ, O'Connor JJ & Roberts NL (1986b)

Tiamulin/salinomycin interactions in pigs.

Vet Rec 118(3), pp 73-75

Ming LJ & Epperson JD (2002)

Metal binding and structure-activity relationship of the metalloantibiotic peptide bacitracin.

J Inorg Biochem 91(1), pp 46-58

Moazed D & Noller HF (1987)

Chloramphenicol, erythromycin, carbomycin, and vernamycin B protect overlapping sites in the peptidyl transferase region of 23S ribosomal RNA.

Biochimie 69(8), pp 879-884

Moore CP (2001b)

Ophthalmic Pharmacology.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed) Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition: pp 1120-1148

Morant J (2005)

Arzneimittelkompendium der Schweiz

Documed AG, Basel (CH), 26. Edition, 3380 pp

Nakajima K (1967)

Structure-activity relationship of colistins.

Chem Pharm Bull (Tokyo) 15(8), pp 1219-1224

Newton BA (1956)

The properties and mode of action of the polymyxins.

Bacteriol Rev 20(1), pp 14-27

Nord NM & Hoeprich PD (1964)

Polymyxin B and Colistin. A critical comparison.

N Engl J Med 270, pp 1030-1035

O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR et al (2001)

The Merck Index.

Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ (USA); 2562 pp

Papich MG & Riviere JE (2001)

Chloramphenicol and Derivatives, Macrolides, Lincosamides, and Miscellaneous Antimicrobials.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed) Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition, pp 868-897

Park BK, Lim JH, Kim MS, Hwang YH & Yun HI (2007)

Pharmacokinetics of florfenicol and its major metabolite, florfenicol amine, in rabbits.

J Vet Pharmacol Ther 30(1), pp 32-36

Park BK, Lim JH, Kim MS, Hwang YH & Yun HI (2008)

Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs.
Res Vet Sci 84(1), pp 85-89

Paul MF, Paul HE, Bender RC, Kopko F, Harrington CM et al (1960)

Studies on the distribution and excretion of certain nitrofurans.
Antibiotics and Chemotherapy 10, pp 287-302

Pavli V & Kmetec V (2006)

Pathways of chemical degradation of polypeptide antibiotic bacitracin.
Biol Pharm Bull 29(11), pp 2160-2167

Penny RH, Carlisle CH, Prescott CW & Davidson HA (1970)

Further observations on the effect of chloramphenicol on the haemopoietic system of the cat.
Br Vet J 126(9), pp 453-458

Plempel M & Otten H (1969)

Antibiotika Fibel – Antibiotika und Chemotherapie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Edition, 994 pp

Plomp TA, Schalkhäuser KM & Maes RA (1981)

Penetration into human urogenital tissues, muscle tissues, rib and cerebrospinal fluid of thiamphenicol.
Arzneimittelforschung 31(7), pp 1165-1168

Plumb DC (2002)

Veterinary Drug Handbook.
PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota (USA), 960 pp

Podlesek Z, Comino A, Herzog-Velikonja B, Zgur-Bertok D, Komel R et al (1995)

Bacillus licheniformis bacitracin-resistance ABC transporter: relationship to mammalian multidrug resistance.
Mol Microbiol 16(5), pp 969-976

Podlesek Z, Herzog B & Comino A (1997)

Amplification of bacitracin transporter genes in the bacitracin producing Bacillus licheniformis.
FEMS Microbiol Lett 157(1), pp 201-205

Podlesek Z, Comino A, Herzog-Velikonja B & Grabnar M (2000)

The role of the bacitracin ABC transporter in bacitracin resistance and collateral detergent sensitivity.

FEMS Microbiol Lett, pp 103-106

Poehlsgaard J & Douthwaite S (2005)

The bacterial ribosome as a target for antibiotics.

Nat Rev Microbiol. 3(11), pp 870-881

Poulsen SM, Karlsson M, Johansson LB & Vester B (2001)

The pleuromutilin drug tiamulin and valnemulin bind to the RNA at the peptidyl transferase centre on the ribosome.

Mol Microbiol 41(5), pp 1091-1099

Ravizzola G, Carenzi A, Manca N & Peretti P (1984)

In vitro antibacterial activity of thiamphenicol.

Chemioterapia 3(3), pp 163-166

Riviere JE & Spoo JW (2001)

Dermatopharmacology: Drugs Acting Locally on the Skin.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed) Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition, pp 1084-1104

Rodriguez-Fonseca C, Amils R & Garrett RA (1995)

Fine structure of the peptidyl transferase centre on 23 S-like rRNAs deduced from chemical probing of antibiotic-ribosome complex.

J Mol Biol 247(2), pp 224-235

Rogers MJ & Cohen J (1986b)

Comparison of the binding of gram-negative bacterial endotoxin by polymyxin B sulphate, colistin sulphate and colistin sulphomethate sodium.

Infection 14(2), pp 79-81

Rosin H & Henschler D (1998)

Antibiotika und Chemotherapeutika.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (W Forth, ed), Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg, 7. Edition: pp 677-787

Sachs B, Erdmann S, Al Masaoudi T & Merk HF (2001)

Molecular features determining lymphocyte reactivity in allergic contact dermatitis to chloramphenicol and azidamphenicol.

Allergy 56(1), pp 69-72

Samanidou VF & Evaggelopoulou EN (2008)

Chromatographic analysis of banned antibacterial growth promoters in animal feed.
J Sep Sci 31(11), pp 2091-2112

Sams RA (1995)

Florfenicol: Chemie und Metabolismus eines neuen Breitspektrum-Antibiotikums.
Tierarztl Umsch 50, pp 703-707

Saryan JA, Dammin TC & Bouras AE (1998)

Anaphylaxis to topical bacitracin zinc ointment.
Am J Emerg Med 16(5), pp 512-513

Schlünzen F, Zarivach R, Harms J, Bashan A, Tocilj A et al. (2001)

Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria.
Nature 413(6858), pp 814-821

Schlünzen F, Pyetan E, Fucini P, Yonath A & Harms JM (2004)

Inhibition of peptide bond formation by pleuromutilins: the structure of the 50S ribosomal subunit from *Deinococcus radiodurans* in complex with tiamulin.
Mol Microbiol 54(5), pp 1287-1294

Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B & Cloeckaert A (2004)

Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol.
FEMS Microbiol Rev. 28(5), pp 519-549

Shaw WV & Leslie AG (1991)

Chloramphenicol acetyltransferase.
Annu Rev Biophys Biophys 20, pp 363-386

Shaw WV (1992)

Chemical anatomy of antibiotic resistance: chloramphenicol acetyltransferase.
Sci Prog. 76(301-302), pp 565-580

Shin SJ, Kang SG, Nabin R, Kang ML & Yoo HS (2005)

Evaluation of the antimicrobial activity of florfenicol against bacteria isolated from bovine and porcine respiratory disease.
Vet Microbiol 106(1-2), pp 73-77

Sisodia CS (1980)

Pharmacotherapeutics of chloramphenicol in veterinary medicine.
J Am Vet Med Assoc 176(10), pp 1069-1071

Skolimowski IM, Knight RC & Edwards DI (1983)

Molecular basis of chloramphenicol and thiamphenicol toxicity to DNA in vitro.
J Antimicrob Chemother 12(6), pp 535-542

Soback S, Paape MJ, Filep R & Varma KJ (1995)

Florfenicol pharmacokinetics in lactating cows after intravenous, intramuscular and intramammary administration.
J Vet Pharmacol Ther 18(6), pp 413-417

Spedding G & Cundliffe E (1984)

Identification of the altered ribosomal component responsible for resistance to microccin in mutants of *Bacillus megaterium*.
Eur J Biochem 140(3), pp 453-459

St Omer VV (1978)

Efficacy and toxicity of furazolidone in veterinary medicine. (A review).
Vet Med Small Anim Clin 73(9), pp 1125-1128

Stahlmann R & Lode H (2005a)

Antibiotika und Chemotherapeutika – antiinfektiöse Therapie.
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, F Hofmann & K Starke, eds) Urban & Fischer, München (D), 9. Edition, pp 784-902

Storm DR & Strominger JL (1973)

Complex formation between bacitracin peptides and isoprenyl pyrophosphates. The specificity of lipid-peptide interactions.
J Biol Chem 248(11), pp 3940-3945

Storm DR, Rosenthal KS & Swanson PE (1977)

Polymyxin and related peptide antibiotics.
Annu Rev Biochem 46, pp 723-763

Sweetman SC (2008)

Martindale – The Complete Drug Reference.
Micromedex® Healthcare Series: Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (USA)

Syriopoulou VP, Harding AL, Goldmann DA & Smith AL (1981)

In vitro antibacterial activity of fluorinated analogs of chloramphenicol and thiamphenicol.

Antimicrob Agents Chemother 19(2), pp 294-297

Teng P, Meleney FL, Cowen D & Wolf A (1953c)

Intracisternal injection of bacitracin in dogs.

J Neuropathol Exp Neurol 12(1), pp 73-82

Thompson J, Cundliffe E & Stark M (1979)

Binding of thiostrepton to a complex of 23-S rRNA with ribosomal protein L11.

Eur J Biochem 98(1), pp 261-265

Turton JA, Andrews CM, Harvard AC, Robinson S, York M et al. (2002)

Haemotoxicity of thiamphenicol in the BALB/c mouse and Wistar Hanover rat.

Food Chem Toxicol 40(12), pp 1849-1861

Ueda Y, Ohtsuki S & Narukawa N (1995a)

Efficacy of florfenicol on experimental Actinobacillus pleuropneumoniae in pigs.

J Vet Med Sci 57(2), pp 261-265

Ueda Y & Suenaga I (1995b)

In vitro antibacterial activity of florfenicol against Actinobacillus pleuropneumoniae.

J Vet Med Sci 57(2), pp 363-364

Uesugi T, Ikeda M, Hori R, Katayama K & Arita T (1974a)

Metabolism of thiamphenicol and comparative studies of its urinary and biliary excretion with chloramphenicol in various species.

Chem Pharm Bull (Tokyo) 22(11), pp 2714-2722

Vanderhaeghe H, Vandijck P & Desomer P (1965)

Identity of Ramycin with Fusidic Acid.

Nature 205, pp 710-711

Varma KJ, Adams PE, Powers TE, Powers JD & Lamendola JF (1986)

Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves.

J Vet Pharmacol Ther 9(4), pp 412-425

Voorspoels J, D'Haese E, De Craene BA, Vervaet C, De Riemaeker D et al (1999a)

Pharmacokinetics of florfenicol after treatment of pigs with single oral or intramuscular doses or with medicated feed for three days.

Vet Rec 145(14), pp 397-399

Watson AD & McDonald PJ (1976)

Distribution of chloramphenicol in some tissues and extravascular fluids of dogs after oral administration.

Am J Vet Res 37(5), pp 557-559

Watson AD & Middleton DJ (1978)

Chloramphenicol toxicosis in cats.

Am J Vet Res 39(7), pp 1199-1203

Watson AD (1980b)

Further observations on chloramphenicol toxicosis in cats.

Am J Vet Res 41(2), pp 293-294

Watson AD (1991)

Chloramphenicol 2. Clinical pharmacology in dogs and cats.

Aust Vet J 68(1), pp 2-5

Watson AD (1991b)

Chloramphenicol 2. Clinical pharmacology in dogs and cats.

Aust Vet J 68(1), pp 2-5

Weisberger AS & Wolfe S (1964b)

Effect of chloramphenicol on protein synthesis.

Fed Proc 23, pp 976-983

Whitby M (1999)

Fusidic acid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Int J Antimicrob Agents 12 Suppl 2, pp 67-71

Wongtavatchai J, McLean JG, Ramos F & Arnold D (2004)

WHO Food Additives Series: 53 - Chloramphenicol.

IPCS INCHEM – International Programme on Chemical Safety, Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations

Yunis AA, Manyan DR & Arimura GK (1973a)

Comparative effect of chloramphenicol and thiamphenicol on DNA and mitochondrial protein synthesis in mammalian cells.

J Lab Clin Med 81(5), pp 713-718

Yunis AA, Miller AM, Salem Z & Arimura GK (1980)

Chloramphenicol toxicity: pathogenetic mechanisms and the role of the p-NO₂ in aplastic anemia.

Clin Toxicol. 17(3), pp 359-373

Yunis AA (1988)

Chloramphenicol: relation of structure to activity and toxicity.

Annu Rev Pharmacol Toxicol 28, pp 83-100

Zasloff M (2002)

Antimicrobial peptides of multicellular organisms.

Nature 415(6870), pp 389-395

Ziv G, Wanner M & Nicolet J (1980e)

Clinical pharmacology of polymyxin B, colistin and colistinmethate in young calves.

J Vet Pharmacol Ther 3, pp 87-94

Ziv G (1981c)

Clinical pharmacology of polymyxins.

J Am Vet Med Assoc 179(7), pp 711-713

Ziv G, Nouws JF & van Ginneken CA (1982a)

The pharmacokinetics and tissue levels of polymyxin B, colistin and gentamicin in calves.

J Vet Pharmacol Ther 5(1), pp 45-58

Ziv G, Levisohn SL, Bar-Moshe B, Bor A & Soback S (1983a)

Clinical pharmacology of tiamulin in ruminants.

J Vet Pharmacol Ther 6(1), pp 23-32

10 Dankesadressen

Ich möchte allen Personen ganz herzlich danken, die am Gelingen meiner Doktorarbeit beteiligt waren. Insbesondere möchte ich meinen Dank an die folgenden Personen richten:

Herrn Prof. Dr. Felix R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. Max M. Wittenbrink für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. Daniel Ch. Demuth für die kompetente Betreuung meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Herrn Dr. Cedric R. Müntener für die stets fachlich kompetente Unterstützung und Betreuung bei meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Lisa Zivalic, Alice Huber, Markus Suhner, André Bodmer, Christian Blenn und Dominique Weber für die Korrekturarbeiten.

Anita Schlegel für die Hilfe beim Layout des Textes.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

Curriculum Vitae

Name	May Müller
Geburtsdatum	04. Dezember 1983
Geburtsort	Zürich
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Roggwil (TG)
1989 – 1993	Primarschule in Nyon (VD)
1993 – 1998	Oberstufe in Nyon (VD)
1998 – 2001	Gymnasium in Nyon (VD)
Sommer 2001	Maturität Typus Biologie-Chemie
2001 – 2007	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
November 2007	Staatsexamen der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
2008 – 2011	Dissertation am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich